

**ZUR MIKROSKOPISCHEN ANATOMIE
DER LUNGE VON RATTE, MAUS,
MEERSCHWEINCHEN UND KANINCHEN**

EINE VERGLEICHENDE LITERATURSTUDIE

CHRISTIANE BREITBACH

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0037

Aus dem
Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. H.-G. Liebich

ZUR MIKROSKOPISCHEN ANATOMIE DER LUNGE VON RATTE, MAUS,
MEERSCHWEINCHEN UND KANINCHEN
- EINE VERGLEICHENDE LITERATURSTUDIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Christiane Breitbach
aus
Heidelberg
München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. H.G. Liebich

Korreferent: Prof. Dr. A. von den Driesch

Tag der Promotion: 27. Februar 1987

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<u>Einleitung</u>	..
A <u>Allgemeine Betrachtung der Lunge</u>	1
1) Pleura.....	1
2) Segmentale Gliederung der Lunge.....	3
Lungenlappen (Lobi).....	3
3) Septale Gliederung der Lunge.....	5
Lungenläppchen (Lobuli).....	5
4) Gewicht und Volumen der Rattenlunge.....	6
5) Lungengefäße.....	6
A) Pulmonale Arterien und Venen.....	6
B) Bronchiale Arterien und Venen.....	7
6) Nerven der Lunge.....	9
A) Vegetatives Nervensystem.....	9
B) Nervenendungen.....	9
7) Lymphapparat.....	15
A) Lymphgefäße.....	15
B) Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe...	15
8) Plasmazellen und Lymphozyten.....	21
 B <u>Spezielle Betrachtung der Lunge</u>	23
Bronchialbaum.....	23
I) Bronchus	24
1) Tunica mucosa.....	25
A) Lamina epithelialis.....	25
a) Flimmerzellen.....	26
b ₁ Becherzellen.....	30
b ₂ Epitheliale seröse Zellen (ES-Zellen)....	34

c)	Bürstenzellen.....	37
d)	Basalzellen.....	40
e)	Zwischenzellen.....	41
f)	Onkozyten.....	42
g)	K-Zellen.....	43
h)	Neuroepitheliale Körperchen.....	47
B)	Lamina propria.....	52
C)	Mastzellen.....	53
D)	Lamina muscularis mucosae.....	54
E)	Knorpeliges Stützgerüst.....	55
2)	Tunica submucosa.....	55
a)	Schleimdrüsen.....	56
b)	Seröse Zellen.....	59
c)	Tracheobronchiale Sekretion.....	60
II)	<u>Bronchulus</u>	65
	Bronchioli terminales et respiratorii.....	66
	Clara-Zellen.....	66
III)	<u>Ductus alveolaris und Alveolarsäckchen</u>	76
IV)	<u>Alveolen</u>	77
1)	Allgemeine Betrachtung der Alveolen.....	77
2)	Spezielle Betrachtung der	
	Alveolen.....	79
a)	Alveolarepithelzelle Typ I (Deckzelle,	
	Pneumozyt I).	80
b)	Alveolarepithelzelle Typ II (Nischenzelle,	
	Pneumozyt II).	82
c)	Typ III Zelle (Bürstenzelle).....	87

d) Alveolarmakrophagen.....	88
3) Kapillaren, Bindegewebe, Blut-Luft-Schranke..	95
 v) <u>Zytokinetik</u>	105
 VI <u>Zusammenfassung</u>	110
 VII <u>Summary</u>	115
 VIII <u>Literaturverzeichnis</u>	120

Einleitung

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts setzte das wissenschaftliche Interesse zur Erforschung des Respirationsapparates ein. Schon damals wurde die epitheliale Wandauskleidung als ein mehrreihiges, hochprismatisches Epithel erkannt, dessen Zellverband sich aus bewimperten Zellen (Henle, 1837), Becherzellen (Schulze, 1867), Basalzellen und Zwischenzellen (Frankenhaeuser, 1879; Waller/Björkmann, 1882) zusammensetzt. Jahrzehntlang blieb die Diskussion speziell zur Frage der Struktur des Alveolarepithels kontrovers. Erst 1952 konnte durch die Anwendung der damals neuartigen elektronenmikroskopischen Untersuchungstechnik erstmals von Low/Daniels in der Rattenlunge ein zusammenhängendes Endothel nachgewiesen werden.

Seit dieser Zeit hat der Einsatz von Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopen zu detaillierten Informationen der Feinstruktur der unteren Luftwege, insbesondere der Alveolen auch der weissen Ratte (*Rattus norvegicus*), des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*), der Maus (*Mus musculus*) und des Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) geführt.

Die breite Verwendung dieser Labortiere in der medizinischen Forschung erweiterte in den letzten Jahrzehnten sprunghaft unser Wissen zur Struktur der Atemwege. Heute liegen uns eine Vielzahl gesicherter Erkenntnisse vor, andere frühere Wissensdaten mußten verworfen werden. Dabei spielen gerade in jüngster Zeit die Anwendung histochemischer und immunfluoreszenz-

technischer Untersuchungsverfahren eine entscheidende Rolle bei der Interpretation neuerer Ergebnisse.

Die Angaben zur mikroskopischen Anatomie der genannten Labortiere sind im zugänglichen Schrifttum weit verstreut, einige Textstellen konnten trotz großer Anstrengungen dennoch nicht erfaßt werden. So ist es das Ziel der vorliegenden vergleichenden Literaturstudie, den heutigen, allgemein gültigen Wissensstand zur Struktur der Lunge dieser Labortiere zusammenfassend darzustellen und soweit wie möglich einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

A Allgemeine Betrachtung der Lunge

Über das Organ Lunge liegen in der Literatur eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen vor, die Eingang gefunden haben in Lehrbüchern, wissenschaftlichen Monographien und Einzeldarstellungen (Ellenberger, 1943, Sorokin, 1970, Lauweryns, 1972-1977, Kuhn, 1972-1978, Green, 1973-1977, Jefferey, 1973-1975, Knoche, 1979, Williams, 1980-1982, Ryan, 1984, Weibel, 1963-1984, Young, 1985).

Insbesondere sind zusammenhängende Darstellungen zur Thematik der Lunge von Nagetieren bekannt (King, 1923, Donaldson, 1924, Jaffé, 1983, Freudenberger, 1933, Freyberg, 1944, Farris, 1949, Rhodin, 1953-1963, Chiasson, 1958, Cohrs, 1958, Greene, 1959, Schmidt, 1959, Gordon, 1960, Hagemann, 1960, Hoffmann, 1961, Meyrick, 1968, Leeson, 1970, Dellmann, 1971, Ebinger, 1972, Schumacher, 1983, Weibel 1963-1984, Gil, 1981, Flopper, 1981, Andrew, 1981, Williams, 1980-1982, Ferin, 1982, Bernaudin, 1982, Ford, 1984, Zibrak, 1985).

Zum thematischen Überblick soll im Folgenden nur das gemeinsame Allgemeingültige vorangestellt und auf den Einzelnachweis nur in besonderen Fällen zurückgegriffen werden.

1. Pleura

Die Pleura von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus unterteilt sich in die Pleura visceralis, Pleura pulmonalis (Lungenfell) und Pleura parietalis (Brustfell). Sie besteht

aus einem einschichtigen, meist plattenepithel-artigem Verband, dem Mesothel, das mit Mikrovilli besetzt ist. Die Pleura ist eine elastische Grenzlamelle, die auf der Oberfläche von einer einschichtigen Lage platter Deckzellen bedeckt ist.

Ist die Pleura von fibrinösem Exsudat bedeckt, unter dem sie häufig anschwellen und unter Verfettung kubische Gestalt annehmen können, treten sie deutlich hervor. Das Mesothel ist von einem Gitter kollagen-elastischen Bindegewebes als Tunica propria (Hauptschicht) unterlagert. Dieses subendotheliale Bindegewebe besteht aus:

- einer Schicht elastischer Fasern
- zwei Schichten von kollagenen Fasern, die sich um 90° überkreuzen
- einigen glatten Muskelfasern.

Die Pleura pulmonalis ist locker mit dem Bindegewebe verknüpft. Bestimmte Mesothelzellen sollen eine seröse Flüssigkeit in den Intrapleuralspalt absondern, während andere Mesothelzellen durch ihren Bürstenbesatz resorbieren. Die Pleura wird verantwortlich für die Sekretion einer geringen Menge Pleuralflüssigkeit gemacht, die eine reibungsfreie Bewegung zwischen der Pleura parietalis, die den Thorax auskleidet, und der Pleura visceralis, die die Lungenoberfläche überzieht, ermöglicht.

Durch Pleuralduplikaturen wird ein besonderer Pleuralsack

für den Lobus accessorius dexter oder Herzsack gebildet.
Blutgefäße mit arterio-venösen Anastomosen, Lymphgefäße
und afferente Nerven erstrecken sich in der bindegewebigen
Tunica propria.

2. Segmentale Gliederung der Lunge

Lungenlappen (Lobi)

Die Lunge der Nager wird in Lobi eingeteilt:

Ratte und Maus:

Rechte Lunge: Lobus cranialis dexter

Lobus medialis dexter

Lobus caudalis dexter

Lobus accessorius dexter

Linke Lunge: Lobus sinister

Besonderheiten bei Meerschweinchen und Kaninchen, linke

Lunge:

Lobus cranialis sinister

Lobus caudalis sinister

Während die normale Lappenzahl beim Kaninchen auf der rechten Seite 4 und auf der linken 2 ist, kommt es gelegentlich auch links zur Ausbildung eines Mittellappens, wenn die am Oberlappen stets vorhandene Incisur tiefer einschneidet.

Auch beim Meerschweinchen kann der linke Oberlappen durch eine Incisur zerlegt werden, so daß sich rechts und links 4 Lappen finden. Der Lobus accessorius dexter kann durch tiefe Incisur des immer vorhandenen Spaltes in 2 kleine Läppchen aufgeteilt werden. Bei Ratte und Maus ist links nur ein Lappen zu finden. Manchmal ist im vorderen Lungendrittel der Ratte eine Incisura cardiaca zu finden (Liebich, 1973).

Der kleine Lobus accessorius dexter (Herzlappen) liegt dicht dem Oesophagus an und wird durch die Vena cava caudalis von dem Lobus caudalis dexter, dem eigentlichen Unterlappen, getrennt.

Im Gegensatz zum Menschen besitzen die Nager ein Ligamentum pulmonale, das vom Zwerchfell als feine Membran zu den beiden Unterlappen zieht und nicht mit einer entzündlichen Adhäsion verwechselt werden darf (Cohrs et al, 1958).

3. Septale Gliederung der Lunge

Lungenläppchen (Lobuli)

Unter Lungenläppchen versteht man bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sowie anderen Säugetieren, durch schmale Bindegewebssepten (Septa interlobularia) voneinander abgegrenzte, kleine Lungenareale, die dem Aufteilungsgebiet eines Bronchiolus entsprechen. Sie werden an der Lungenoberfläche als polygonale Bezirke sichtbar. Ein Lobus setzt sich aus mehreren Acini zusammen, die aus den von einem Bronchiolus terminalis abstammenden Alveolen bestehen. Die Trennwände zwischen den Lobuli sind mit dem peripleuralen und subpleuralen Bindegewebe verbunden, während die Läppchen an der Basis untereinander zusammenhängen. Die Läppchen sind pyramidenförmig, gewöhnlich mit der Basis an der pleuralen Oberfläche und der Spitze Richtung Hilum gerichtet. An der Spitze tritt eine terminale Bronchiole, die mit einem intralobulären Gang verglichen werden kann, in das Läppchen ein. Sie wird von einem Ast der Pulmonalarterie begleitet, die venöses Blut zum Respirationsgewebe führt.

4. Gewicht und Volumen der Rattenlunge

Gewicht und Volumen steigen mit dem Alter, sind jedoch durch disproportionierte Gewichtstendenzen beeinflusst. Bei 150 g wiegenden Tieren beträgt das Feuchtgewicht- und Volumen des Organs 930 mg bzw. 1,68 ml. Bei 180-200 g wiegenden Tieren betragen diese Werte 1236 mg bzw. 2,13 ml (Thierfelder, 1958, Neuhäuser/Dingler, 1962).

Die Gesamtgewichtsverteilung der Lunge ist wie folgt:

10%	rechte Lunge Lobus cranialis
13%	Lobus medialis
13%	Lobus accessorius
30%	Lobus caudalis

34% linke Lunge

(nach Yeh et al., 1979).

5. Lungengefäße

A Pulmonale Arterien und Venen

Die Lungen der Nager weisen die bekannte Blutstrombahn auf. Desoxigeniertes Blut aus dem rechten Ventrikel erreicht die Lunge zum Gasaustausch durch die Pulmonalarterien. Ihre Äste begleiten den Bronchialbaum bis zu den respiratorischen Bronchiolen. Dort verzweigen sie sich in ein reiches kapilläres Netzwerk, das die Alveolen umgibt und im Interalveolareseptum liegt. Venulen aus diesem Plexus fließen in Venen des Interveolareseptums und eventuell in Pulmonalvenen; sie erhalten auch venöses Blut aus dem Septum und der Pleura.

B Bronchiale Arterien und Venen

Diese folgen ebenfalls dem Bronchialbaum. Die Bronchialarterie entspringt aus der Aorta und versorgt das Bronchial- und das Bindegewebe der Lunge mit oxigeniertem Blut. Es gibt Verbindungen zwischen den terminalen Ästen der Bronchial- und Pulmonalarterien; das meiste Blut fließt in die Pulmonalvenen zurück. Ein kleinerer Anteil fließt in die Bronchialvenen, die im Einzugsgebiet der Vena azygos liegen.

Hinsichtlich der Verzweigung der A. bronchialis und ihrer Anastomosen mit der A. pulmonalis bestehen Unterschiede zwischen Ratte und Meerschweinchen mit kräftiger entwickelten Bronchialwänden einerseits und Kaninchen und Maus andererseits. Bei Ratte und Meerschweinchen versorgt die Bronchialarterie die Bronchialwand bis in die kleinsten Äste, bei Kaninchen und Maus nur die größeren Bronchien. Arterielle Anastomosen zwischen A. bronchialis und A. pulmonalis bestehen anscheinend nur beim Meerschweinchen.

Die Enge der Kapillaren verhindert das Nebeneinanderströmen der Erythrozyten. Dadurch ist die Diffusionsstrecke zwischen Erythrozyten- und Alveolaroberfläche sehr kurz gehalten. Durch die Enge der Kapillaren ist es verständlich, daß sich größere Krebszellen bei der Metastasierung zum Teil durch Einklemmung in der Lunge festsetzen können.

Morphologie der Lungengefäße

1. Venen

Die Lungenvenen sind bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus vom Herz aus mit quergestreifter Muskulatur umgeben, die sich bei den verschiedenen Arten unterschiedlich weit erstreckt. Bei Kaninchen und Meerschweinchen umgibt sie nur den kurzen extrapulmonalen Teil in Form einer Ring- und Längsschicht. Die Ratte hat nur eine Ringfaserschicht, die aber auch die größeren Pulmonaläste noch umgibt. Bei der Maus finden sich selbst in der Wand der kleinen Venen noch quergestreifte Muskelbündel, die fast die ganze Wand ausmachen sollen. Diese quergestreifte Muskulatur wird auch als "Lungenherz" bezeichnet.

2. Arterien

Die Lungenarterien der Nager besitzen eine sehr dicke Tunica muscularis. Beim Meerschweinchen ist diese Schicht der Wand zu perlschnurartig aneinandergereihten Muskelwülsten aufgeteilt, die schon beim Neugeborenen stark entwickelt sind. Die Lichtung der Arterie ist im Verhältnis zur Muskeldicke meist unverhältnismäßig eng, da die Arterien im histologischen Präparat meist kontrahiert sind.

Interpretation der Ergebnisse

Die Lungengefäße von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen weichen von denen des Menschen erheblich ab. So sollen die quergestreiften Muskelfasern um die Lungenvenen der Ratte und Maus die Abführung des Blutes aus der Lunge unterstützen. Ebenso erweckt die sehr dicke Tunica muscularis der Lungenarterien den Eindruck, daß sie die Herz-

aktion unterstützen könnte. Eigentümliche Verhältnisse zeigen die Lungenarterien des Meerschweinchens, die nicht wie die der anderen drei Nager eine gleichmäßige Tunica muscularis besitzen. Über deren Bedeutung sind sich die Autoren uneinig. Diskutiert wird zum einen eine Bremsung des Blutstromes gegen die Kapillaren, zum anderen eine der Kontraktion des Bronchus einhergehende Kontraktion der zugehörigen Arterie, um die von der Luftzufuhr abgeschnittenen Bezirke gleichzeitig mit weniger Blut zu versorgen. Somit hätten die Meerschweinchen die Möglichkeit, große Lungenareale durch Kontraktion der Bronchien auszuschalten.

6. Nerven der Lunge

A Vegetatives Nervensystem

Die von Nervus vagus und Nervus sympathicus (Grenzstrang) stammenden Nervenfasern bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sowie bei anderen Säugetieren gelangen in Begleitung der Bronchien und Lymphgefäße in die Lunge. Das vegetative Nervensystem innerviert die glatte Muskulatur der Gefäße und des Bronchialsystems sowie die Drüsen. Kleine, unmyelinisierte perivaskuläre Fasern (vasomotorische Nerven) sowie peribronchiale Fasern des Nervus sympathicus (Bronchodilatoren) und des Nervus parasympathicus (Bronchokonstriktoren) kommen in der Lunge vor.

B Nervenendungen

Alle Reflexe, die nach gegenwärtigem Wissen in der Lunge von Säugetieren entstehen, können auf der Basis von drei afferenten Wegen erklärt werden:

- den pulmonalen Dehnungsrezeptoren
- den Reizrezeptoren
- den Typ-J (juxtapulmonalen) Rezeptoren (Fillenz et al., 1972).

Pulmonale Dehnungsrezeptoren liegen in der glatten Muskulatur der Bronchien, in engen Luftwegen und geringfügiger in der Trachea (Fillenz et al., 1972). Da die genaue Tiefe der Rezeptoren in den Wänden der Luftwege schwierig zu ermitteln ist, gibt es abweichende Ansichten darüber, ob sie sich in der Lamina mucosae (Cross et al., 1976) oder in einer tieferen Schicht befinden (Bartlett et al., 1976). Die Hauptreflexwirkung der pulmonalen Dehnungsrezeptoren liegt in der Inflation und Deflation, Bronchodilatation und Kardioakzeleration. Weiterhin kann sie Entspannung bei dyspnoischen Zuständen bringen (Paintal, 1977). Lungenreizrezeptoren liegen in der Lamina mucosa der knorpeligen Luftwege, vor allem in der Trachea. Diese Rezeptoren reagieren auf inhalierte Aerosole, Gase und träge Partikel. In der Trachea produzieren sie Reiz, in anderen Schichten jedoch ist ihre Wirkung unbestimmt. Den Reizrezeptoren werden expiratorische Wirkung, die Entstehung einer Hyperpnoe, Tachypnoe sowie Bronchokonstriktion nachgesagt. Paintal (1977) hat die Wirkung der thorakalen Rezeptoren zusammengefaßt und konstatiert, daß es keine Beweise dafür gibt, daß Reizrezeptoren exzitatorische Wirkung haben. Er vermutet eine Rolle wie die der pulmonalen Dehnungsrezeptoren.

Typ-J-Rezeptoren liegen dicht an den Pulmonalkapillaren im Interstitium des Inter-alveolareptums. Pulmonale Stauungen könnten als natürliches Stimulans auf diese Rezeptoren wir-

ken und es ist auch wahrscheinlich, daß dies bei Ödemen, Thromboembolien, Entzündungen und Belastung der Fall sein kann. Die Hauptwirkungen sind Tachypnoe, Bradykardie, Laryngo- und Bronchokonstriktion und der sogenannte "J-Reflex" (Hemmung der somatischen Muskulatur, z.B. nach großer Anstrengung). Die Typ-J-Rezeptoren spielen eine führende Rolle bei der Entstehung unangenehmer Empfindungen bei Dyspnoe, wie sie z.B. bei der Stauungslunge vorkommen. Beschreibungen der Ultrastruktur von intraepithelialen oder anderen Nervenendigungen entsprechen den Ergebnissen, die durch physiologische Experimente bei der Ratte (Luciano et al., 1970, El-Bermani, 1973, Jefferey et al., 1977, Al-Walid, 1979) sowie bei der Maus (Hung et al., 1973) erzielt wurden. Fillenz et Woods (1970) finden Acetylcholinesterase und Katecholamine nur in Verbindung mit subepithelialen Nervenfasern. Sie schließen daraus, daß postganglionäre autonome Fasern nicht in das Epithel der Luftwege eindringen und daß alle verzweigten Fasern zwischen den Epithelzellen sensorisch sind.

Durch Elektronenmikroskopie werden im trachealen Epithel der Ratte Fasern beobachtet, die als efferent einzuordnen sind (Jefferey et al., 1973, Luciano et al., 1970). In einer quantitativen Studie haben etwa 33% der intraepithelialen Axone "dense cored" sowie agranuläre cytoplasmatische Vesikel. Diese Fasern werden als motor-adrenerge Endigungen klassifiziert. Etwa 17 % haben nur agranuläre Vesikel und sind somit wahrscheinlich cholinerg. Die verbleibenden 50% haben keine Vesikel und enthalten nur Neurotubuli, Mitochondrien und β -Glycogen-Granula; diese schei-

nen sensorische Endigungen zu sein. All diese intraepithelialen Fasern sind hüllenlos, ohne Myelinscheide, Schwann'sche Zellen oder umgebende Basalmembran. Die meisten Axone liegen zwischen Basalzellen und Basalmembran (Jefferey et al., 1973).

Nervenendungen werden ebenfalls im Interálveolarseptum gefunden; sie liegen in Regionen, in denen die Typ-J-Rezeptoren vermutet werden, wie Meyrick et al. (1973) Hung et al. (1973) bei der Maus beschreiben.

Intraepitheliale Axone im Epithel der Luftwege liegen im Bereich aller Zelltypen und sind vor allem folgenden Zellen benachbart: den Basalzellen (Jefferey, 1973, beschreibt dies für die Ratte), den Bürstenzellen (Luciano, 1968, Ratte), den K-Zellen (Ericson, 1972, Hung, 1973, Maus) und den neuroepithelialen Körperchen (Lauweryns, 1972, 1974, Hung 1973, Maus).

Die Nähe der Fasern zu K-Zellen und neuroepithelialen Körperchen hat das größte Interesse geweckt, da von vielen Autoren angenommen wird, daß ein spezifischer Neuriten-Rezeptor-Komplex besteht, der womöglich das Gas im Luftwegslumen kontrolliert (Hung et al., 1973, Lauweryns et al., 1972, Maus).

Innervation der fetalen Kaninchenlunge

Die Nervenfasern der embryonalen Kaninchenlunge werden mit Hilfe neurohistologischer Techniken von Hung (1980) untersucht. Die Untersuchungen finden zwischen dem 17. - 31. Tag der Trächtigkeit statt. Es werden folgende Techniken angewandt: Silberimprägnierung, Acetylcholinesterase-Histo-

chemie, "glyoxylic-acid-induced histofluoreszenz für monoamines". Die Silberimprägnierungsmethode zeigt, daß Nervenfasern und Ganglien die Bronchien und die großen Blutgefäße begleiten. In der 17. Trächtigkeitswoche treten sie in die sich entwickelnde Lunge ein. Cholinerge und adrenerge Nerven erscheinen in den Bronchialwänden am 21. Tag. Am 25. Tag zeigen sich adrenerge Nerven, welche die sich entwickelnden Pulmonalarterien begleiten. Acetylcholinesterase-positive parasympatische Ganglien zeigen sich am 27. Tag. Silber-imprägnierte Nervenfasern erscheinen am 25. Tag in den sich entwickelnden Alveolarwänden und der Pleura. Neuroepitheliale Körperchen und spezifische einzelne Zellen die agyrophil, Acetylcholinesterase-positiv und fluoreszent sind, können am 19.-21. Tag sowie in älteren Feten dargestellt werden; einige dieser Strukturen werden von sensorischen und autonomen motorischen Fasern innerviert. Nervengewebe und neuroepitheliale Körperchen tauchen in der Lunge während der glandulären Phase der Lungenentwicklung auf. Die Differenzierung der adrenergen und cholinergen Nerven beginnt in der späten glandulären Phase (Hung, 1980).

Entwicklung der Myelinscheiden von intrapulmonalen Axonbündeln im Kaninchenfetus

Die Entwicklung beginnt zentral in der Lunge und dehnt sich in die Peripherie aus (Koepp et al., 1981). Sie beginnt spontan am 25. Tag p.c.. Frühe Phasen der Myelinisierung können in der Peripherie am 27. p.c. nachgewiesen werden, zeigen sich in großer Anzahl am 24. und 25. Tag

p.c., und nehmen in den folgenden Tagen ab. Myelinisierte Axone werden häufig in der Peripherie des Axonbündels gefunden. Die größte Anzahl von Myelinscheiden sind am 25. Tag p.c. und 30 am 31. Tag p.c..

Die Autoren konnten auch abnorme Myelinfaserstrukturen darstellen, deren Bedeutung diskutiert wird (Koepp et al., 1981).

7. Lymphapparat

A Lymphgefäße

Die Lymphgefäße der Lunge sind bei Ratte, Maus, Kaninchen und Meerschweinchen reich entwickelt. Sie umgeben die Bronchien und Gefäße von allen Seiten. Die begleitenden Lymphbahnen sind klappenhaltig. Sie gehen in größere, den Lungenhilus verlassenden Lymphgefäße über und erreichen so die zahlreichen Lymphknoten an den Bronchien und der Bifurkationstracheae. Die Lymphgefäße der Nager werden in oberflächliche und tiefe Lymphgefäße unterteilt.

Die oberflächlichen dienen der Drainage der pulmonalen Pleura. Sie ziehen durch das interlobuläre Septum zum Lungenhilus. Die tiefen Lymphgefäße beginnen auf der Ebene der Alveolaren und gehen im Interlobularseptum, das die Lungenläppchen demarkiert, in die oberflächlichen Lymphgefäße über.

In der normalen Lunge von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus treten die Lymphgefäße nicht hervor und sind selbst an dünnen Schnitten nicht mit Sicherheit in dem umgebenden Bindegewebe zu finden, da ihre Wände aufeinanderliegen. In akut entzündeten Lungen treten sie oft sehr deutlich in Erscheinung und umgeben dann als stark gedehnte Räume die Gefäße, deren Kaliber sie häufig bei weitem übertreffen.

B Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe

Der Beitrag der Lunge an der Bildung von Antikörpern und Immunozyten der systemischen Immunantwort wird oft unterschätzt. Lymphatisches Gewebe wird bei den Nagern sowie bei

anderen Säugetieren in den Wänden der luftführenden Wege von der Nasenhöhle bis in die Alveolen gefunden. Das lymphatische Lungengewebe besteht aus drei Organisationsebenen:

1. Lymphknoten
2. Lymphatische Knötchen
3. Lymphatische Zellansammlungen und Infiltrate
(Kaltreider, 1976, Kazmierowski et al., 1977).

Die tracheobronchialen Lymphknoten sollen hier nicht besprochen werden. Die lymphatischen Knötchen und Zellansammlungen jedoch, die in der Mucosa von Trachea, Bronchien und Bronchiolen gefunden werden, sind eine wichtige Komponente des Lungenabwehr-Mechanismus; ihre Morphologie und Funktion soll besprochen werden.

Es werden zwei Formen des lymphatischen Gewebes unterschieden: kompakte, mehr oder weniger scharf begrenzte Knötchen, die in dem gröberen, bindegewebigen Gerüst, d.h. perivaskulär und peribronchial, eingelagert sind. Zum Zweiten diffuse, wechselnd stark entwickelte lymphatische Häufchen in den zarten Septen, oft unabhängig von Bronchien und Gefäßen. Wie aus den Untersuchungen vor allem von Gerlach und Finkeldey (1958), hervorgeht, gehören diese wechselnd stark ausgebildeten "lymphoiden Knötchen" zum normalen Bild der Meerschweinchenlunge von der 5. Lebenswoche an. Sie befinden sich manchmal besonders häufig unter der Pleura. Nach Breeze/Wheeldon (1977) liegen multiple Knötchen lymphatischen Gewebes bei der Ratte verstreut in der bronchialen Mucosa bis hin zu den kleinen Bronchiolen. Sie sind vor allem im Bereich der Bifurkation sehr zahlreich. Schon auf

geringfügige, nicht nur bakterielle sondern auch mechanische Reize hin vergrößern sich diese Knötchen sehr schnell. Bei Bestehen kleiner pneumonischer Herde sind die Knötchen und die perivaskulären Lymphknoten oft stark entwickelt und bilden dann breite lymphatische Bänder und Ringe um Gefäße und Bronchien. Bei Ratte, Kaninchen und Maus findet man oft eine enorme Wucherung des lymphatischen Gewebes im Verlauf von chronischen Entzündungsprozessen.

Anfärbbarkeit, Morphologie und Verteilungsmuster

Multiple Knötchen lymphatischen Gewebes können in ihrer Verteilung durch 24-stündige Fixierung des Lungengewebes von Ratten in 2% Essigsäure dargestellt werden. Die Knötchen erscheinen dann als weiße Flecken. Sie können in frischem Gewebe auch unter dem "dissecting" Mikroskop identifiziert werden. Das überziehende Epithel ist modifiziert und besteht aus abgeflachten, unbewimperten, niedrigzylindrischen Zellen mit apikalen Mikrovilli (Vai et al., 1976). Die Lymphknötchen der Ratte dehnen oft das Epithel über sich und flachen so deutlich ab, indem sie halbkugelige Vorwölbungen gegen die Bronchiallichtung bilden. Einige infiltrierende intraepitheliale eosinophile Granulozyten kommen vor. Schleimdrüsen und Becherzellen fehlen. Die Basalmembran ist häufig unterbrochen. Das Epithel und die darunterliegenden kollagenen und glatten Muskelfaserbündel sind fragmentiert und deutlich mit Lymphozyten infiltriert. (Vai et al., 1976, 1977, Ratte, Bienenstock et al., 1976, 1977, Kaninchen).

Die Lymphknötchen der Ratte bestehen aus kleinen und mittelgroßen Lymphozyten mit gelegentlich makrophagenähnlichen Zellen (Breeze/Wheeldon, 1977). Das bronchus-assoziierte Lymphgewebe der Ratte entwickelt sich zwischen der 2. und 4. Lebenswoche. Das Bronchialepithel wird durch große Lymphknötchen von Lymphzyten infiltriert und bildet ein Lymphoepithel (Gregson et al., 1979). Neben den vorwiegend aus Lymphozyten bestehenden Zellhaufen beschreiben Gerlach und Finkeldey (1958) im normalen Lungenbild das Meer-schweinchens adventitielle Zellanhäufungen aus lymphoiden Zellen und reichlichen polymorphkernigen Leukozyten mit eosinophiler und pseudo-eosinophiler Körnelung.

Die Ausbildung dieser Herde findet im allgemeinen parallel zu der der "lymphoiden Knötchen" statt, man findet sie aber schon bei ganz jungen Tieren. Blastzellen können im Zentrum der Follikel gefunden werden; es gibt jedoch kein germinatives Zentrum (Chamberlain et al., 1973). Lymphozyten mit gut entwickeltem ER können in der Peripherie der Follikel zu sehen sein; Plasmazellen sind selten in den Knötchen, obwohl sie in der benachbarten Lamina propria vorhanden sind. Diese Knötchen werden als Pulmonalanalog der Peyer'schen Platten des Intestinums angesehen (Bienenstock et al., 1973). Beim Kaninchen kommen basophile Zellen mit Granula wie die der Mastzellen vereinzelt oder als Trauben in den Follikeln vor, ebenso im Epithel und auf der Lumenoberfläche (Bienenstock et al., 1976). Die genaue Identität dieser Zellen ist nicht bekannt, möglicherweise handelt es sich um "globule" Leukozyten. Lymphoide Knötchen können sich von der subepithelialen Region bis zur Adven-

titia ausdehnen; Lymphgefäße sind vorhanden (Vai et al., 1976, 1977).

Nervenfasern mit und ohne Myelinscheiden durchziehen die Follikel bis hin zur Basalmembran.

Zentrale postkapilläre Venen mit hochzylindrischen Endothelzellen sind vorhanden.

Lymphatische Zellenansammlungen und Infiltrate sind weniger gut organisierte Anhäufungen von Lymphozyten, die zwischen dem Lymphoepithel der peripheren Luftwege, wie z.B. in den terminalen Bronchiolen gefunden werden. Die Beziehung zwischen ihnen und anderen lymphoiden Subpopulationen in der Lunge ist nicht genau geklärt. Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe wird beim neugeborenen Kaninchen nicht gefunden (Bienenstock et al., 1973). Dieses Gewebe ist bei Antigen-freien Mäusen (Bienenstock et al., 1973) und keim-freien Ratten (Bienenstock et al., 1973, Giddens et al., 1971) reduziert. Dies weist darauf hin, daß Antigenstimulation für die Entwicklung nicht notwendig ist, sie jedoch die Voraussetzung für die follikuläre Ausdehnung und Proliferation ist.

Man vermutet, daß das Bronchus-assoziierte Lymphgewebe von Ratte, Kaninchen und Maus an immunologischen Prozessen beteiligt ist. Bienenstock et al. (1976) finden mit Hilfe von Oberflächenmarkern heraus, daß etwa 20% des Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebes T-Zellen sind. Das Gewebe unterscheidet sich von anderem Lymphgewebe dahingehend, daß eine direkte Rolle in der Antikörper-Produktion unwahrscheinlich ist (Bienenstock et al., 1973, Maus, Clancy et al., 1973). Es scheint, daß Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe

aus lokal abgeleiteten und "replicating" sowie aus "recirculating" Zellen besteht. Unter Antigen-Stimulation kann es B-Zellen zur IgA-Antikörperproduktion in der Lamina bereitstellen sowie T-Zellen für zellgebundene Reaktionen in den Luftwegen. Durch Repopulationsstudien an der Ratte wird die Ansicht verstärkt, daß die lymphatischen Zellansammlungen der Lunge und der Peyer'schen Platten des Intestinums ein Teil eines gemeinsamen Mucosa-lymphoiden Systems sind. Diese Meinung resultiert daraus, daß die bronchiale und die intestinale Lamina propria durch IgA-enthaltende Zellen eine Repopulation erfährt, nachdem homologe Peyer'sche Platten und Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe transferiert wurden. Diese Repopulation geschieht bei Lymphknotenzellen-Transfer nicht (Rudzik et al., 1975).

Es gibt autoradiographische Hinweise, daß bei der Ratte einige Bronchus-assoziierte Lymphozyten in das bronchiale Lumen auswandern (Bienenstock et al., 1973, Clancy et al., 1974). Risse im Lymphoepithelium erleichtern den Durchtritt ins Lumen (Seebach, 1970, Ratte, Bienenstock et al., 1976). Chamberlain et al. (1973) beobachtet dies in einer Studie an der Ratte. Macklin (1955) nimmt an, daß ein Teil des Lymphgewebes ein Fokus für den Abfluß von Schmutzpartikeln sei, der als "pulmonales Klärbecken" wirkt. Im Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebe der Nager kommen Makrophagen-ähnliche Zellen vor (Bienenstock et al., 1974). Es gibt jedoch keine Beweise, daß sie inhalierte Partikel akkumulieren, obwohl die Möglichkeit besteht, daß sie eine

Rolle bei Antigen-Prozessen in den Knötchen spielen (Bienenstock et al., 1973).

C Plasmazellen und Lymphozyten

Die Rolle der Plasmazellen bei der humoralen Immunität wird von Kaltreider (1976) beschrieben. Zellen, die IgA und IgG enthalten werden bei der Ratte um die Schleimdrüsenacini und in der Lamina propria dargestellt (Martinez-Tello et al., 1968). Ein Teil der IgE-enhaltenden Zellen können Mastzellen sein (Mayrhofer et al., 1976).

Lymphozyten werden im tracheobronchialen Epithel der Nager und in der Lamina propria gefunden, im Epithel von Schleimdrüsen, in Bronchus-assoziiertem lymphatischen Gewebe sowie in lymphoiden Zellansammlungen der Luftwegsmucosa (Jeffery et al., 1975, Andrew/Burns, 1974, Maus). Durch Bronchialspülung können beträchtliche Mengen von Lymphozyten entdeckt werden, und es steht fest, daß ein Zellverkehr ins Lumen der Luftwege und Lufträume existieren muß. Über den Ursprung, das Schicksal und die Kinetik dieser Zellen ist wenig bekannt. Es wird jedoch angenommen, daß die intraepithelialen Lymphozyten der bewimperten Luftwege oder des Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebes auf eine aktive Passage ins Lumen hinweisen. Untersuchungen von bronchoalveolaren Zellen, die durch Lungenspülung bei der Ratte gewonnen wurden, machen eine Klassifizierung der vorhandenen Lymphozyten möglich (Newhouse et al., 1976, Kaltreider, 1976, Green, 1973, Lauweryns et al., 1977, Kazmierowski et al., 1977, Bienenstock et al., 1976). Die bronchoalveolaren Zellen sollen von distalen Lufträumen der

Lunge sowie von lymphoiden Knötchen und Zellansammlungen in der Lamina propria der terminalen und respiratorischen Bronchiolen stammen (Kaltreider, 1976).

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Die Verteilung der bronchoalveolaren Zellen ist bei der Ratte wie folgt : weniger als 20% sind Lymphozyten, 60-77% sind alveolare Makrophagen, der Rest sind Plasmazellen, neutrophile und eosinophile Granulozyten (Kaltreider, 1976). Die "globule" Leukozyten sind der häufigste intra-epitheliale mesenchymale Zelltyp. Das Verhältnis von Lymphozyten zu "globule" Leukozyten liegt bei etwa 1:20 in der oberen Trachea und bei 1:3 in den unteren Luftwegen (Jeffery et al., 1975). Der Lymphozyt der Nager zeigt einen schmalen Nucleus, spärliches elektronentransparentes Zytoplasma mit nur wenigen Organellen und eine oder zwei stumpfe Oberflächenpseudopodien (Jeffery et al., 1975). Andrew et Burns (1947) glauben, daß bei der Maus einige Lymphozyten in das Lumen zu wandern scheinen und sie folgern daraus, daß die Lymphozyten wahrscheinlich lange im Epithel verbleiben. Diese Meinung wird von Jeffery et Reid (1975) für die Ratte geteilt. Auf der Basis der Oberflächenmarker-Bestimmung scheinen die meisten der bronchoalveolaren Lymphozyten beim Meerschweinchen T-Zellen zu sein, wobei B-Zellen seltener sind (Gorenberg et al., 1976, Meerschweinchen, Hunninghake et al., 1976, Meerschweinchen). Daniele et al. (1977) gehen davon aus, daß die bronchoalveolaren Lymphozyten vom Blut abstammen könnten.

Tatsächlich ist wenig über den Ursprung, den Verkehr und das Leben der tracheobronchialen Lymphozyten bekannt.

Interpretation der Ergebnisse

Für den experimentell arbeitenden Wissenschaftler ist die Kenntnis des Verhaltens des lymphatischen Gewebes in der Nagerlunge von großer Bedeutung. Es ist nicht nur oft in verhältnismäßig großer Menge vorhanden, sondern zeigt auch, besonders beim Meerschweinchen, eine ungewöhnlich große Reaktionsfähigkeit auf die verschiedensten Reize. Somit sind die Befunde nach Eingriffen vorsichtig zu bewerten. Es eignen sich daher die kleinen Nager nicht zu Versuchen, bei denen Ausdehnung und Menge des lymphatischen Gewebes in der Lunge eine wichtige Rolle spielen. Cohrs, Gerlach und Finkeldey (1958) beschreiben Irrtümer in der Literatur. Welche Reize zu einer besonders starken lymphatischen Reaktion führen, ist wenig bekannt. Beim Meerschweinchen genügen offenbar schon mechanische Reize (z.B. Steinstaub).

B Spezielle Betrachtung der Lunge

Bronchialbaum

Der Bronchialbaum der Nager sowie anderer Säugetiere ist als ein System sich ständig aufzweigender und englumig werdender Röhren zu verstehen. Die extrapulmonalen Hauptbronchien (Bronchi principales) dringen am Hilus in die Lunge ein. Proximal der Bifurkation erweitert sich die Trachea

und teilt sich dann asymmetrisch in den linken und rechten Hauptbronchus.

I. Bronchus

Bronchus der Ratte

3-4 mm distal der Bifurkation zieht der rechte Hauptbronchus (Bronchus principalis dexter) als cranialer lobulärer Bronchus, der etwa 3 mm nach ventral zieht und sich in zwei Hauptbronchen teilt. 4 mm weiter distal zieht der accessorische lobuläre Bronchus in ventro-medialer Richtung. 6-7 mm weiter caudal zieht nach dorsolateral ein subsegmentaler Bronchus. Seine Region terminaler Verzweigung ist von den anderen Segmenten separiert. Der rechte terminale Bronchus endet als caudaler lobulärer Bronchus, welcher sich in segmentale Bronchi aufteilt.

Der linke Hauptbronchus (Bronchus principalis sinister) teilt sich 8 mm caudal der Tracheobifurkation in einen Ventralast (craniales Segment). Weiter distal ziehen drei dorsolaterale, drei dorsomediale und drei ventrale segmentale Bronchi.

Entsprechend der Verzweigung des Bronchialbaumes besteht die Lunge aus einem cranialen, mittleren, caudalen Lappen und einem geteilten Lobus accessorius. Diese Lobi sind separat außer dem cranialen Lobus, welcher entlang seines dorsalen Randes mit dem cranialen Anteil des caudalen Lobus verschmilzt. Die kleinere linke Lunge ist nicht in Lobi unterteilt (siehe auch Kapitel "Segmentale Gliederung der Lunge").

Beim Übergang von extrapulmonale in intrapulmonale Luftwege

wechselt das Epithel von mehrschichtig zu einfach. Im Bereich der Bronchiolen sind die luftführenden Wege mit einfachem kubischen bewimperten Epithel ausgekleidet. In den Bronchiolen fehlen die Zilien häufig. Becherzellen werden vor allem in den größeren Bronchien gefunden. Elektronentransparente kubische Zellen in den intrapulmonalen Luftwegen werden von Wasano (1977) als neuroepitheliale Einheit identifiziert.

Dem Epithel benachbart liegt eine dünne Schicht Bindegewebe, der sich eine Muskelschicht anschließt. Die Wände der extrapulmonalen Bronchi sind durch Knorpelplatten gestützt; diese fehlen in der Lunge. Nahe der Aufzweigung der Bronchi bzw. zwischen dieser Stelle und den Blutgefäßen kommt lymphatisches Gewebe vor. Dieses trifft auch für keimfreie Tiere zu (Giddens et al., 1971).

Die terminalen Bronchiolen verlaufen als respiratorische und alveoläre Luftwege. Yeh et al. (1979) zeigen, daß im Gegensatz zur menschlichen Lunge der Gesamtdurchmesser der terminalen Bronchiolen bei der Ratte kleiner als der von vorangegangenen Bronchiolen ist. Dies liegt an den unterschiedlichen Verzweigungsschemata: zweigeteilt beim Menschen, eher monopod bei der Ratte.

1. Tunica mucosa

A Lamina epithelialis

In den größeren Bronchien von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus ist das zunächst noch mehrreihige, von einzelnen Becherzellen durchsetzte Flimmerepithel in starke Längsfalten gelegt (falls die Bronchien nicht durch Fixierungs-

mittel gedehnt sind). Die in Längsfalten auftretende Schleimhaut setzt sich somit aus einem zwei- bis mehrreihigen Flimmerepithel mit eingelagerten Becherzellen und einer kollagen-elastischen Tunica propria zusammen. Eine Basalmembran ist vorhanden. Mit zunehmender Aufteilung der Bronchien wird das Epithel niedriger, zuerst einschichtig hochzylindrisch, dann unter steter Abnahme der Becherzellen kubisch und zugleich wimpernlos.

Flimmer- und Becherzellen stellen den Hauptanteil des tracheobronchialen Epithels. Auf etwa 5 Flimmerzellen kommt bei der Ratte eine Becherzelle (Rhodin, 1966). Es gibt unterschiedliche Angaben über die im Respirationstrakt vorkommenden Flimmer- und Becherzellen und die Zahlen schwanken.

a Flimmerzellen

Verteilungsmuster und Morphologie

Die Flimmerzellen der Ratte sind annähernd zylindrisch. Sie sind ungefähr 20 μm lang und 7 μm breit, an der Basis 2 μm und spitz zulaufend. Mit der Basis erreichen sie die Basalmembran. Die tiefere laterale Zelloberfläche bildet komplexe Verzahnungen mit Basal-, Zwischen- und Nachbarzellen, die durch Desmosomen miteinander verbunden sind (Rhodin, 1966). Ein unregelmäßiger Interzellularraum umgibt die Zelle außer an der luminalen Oberfläche, wo enge Verbindungsstellen der Zellen (tight junctions) bestehen (Rhodin, 1966). Diese Verbindungen gehören dem "tripartite junctional complex-type" an (Inoue, Hogg, 1968, Meerschweinchen), der von Farquhar und Palade (1963) beschrieben wird.

Das Zellzytoplasma ist elektronentransparenter als das der meisten unbewimperten Epithelzellen der Nager, denn es enthält weder sekretorische Produkte, Granula oder viele Ribosomen. Im unteren Teil der Zelle sind vereinzelt Profile von rauhem endoplasmatischen Retikulum sowie freie Ribosomen, einige Tonofilamente, Vesikel mit glatter Oberfläche, multivesikuläre Körperchen, gelegentlich Lysosome und Glycogen-Pools zu finden. Der gut entwickelte Golgi-Apparat liegt über dem Nukleus, der einen auffälligen Nucleolus enthalten kann. Im oberen Teil der Zelle befinden sich sehr viele Mitochondrien gerade unterhalb der apikalen Reihe von Basalkörperchen, an denen die Zilien befestigt sind. An der lumenständigen werden bei der Ratte pro Zelle etwa 250 Zilien, jede etwa 6 μm lang und 0,3 μm breit, gefunden. Dazwischen gibt es ungefähr halb so viele Mikrovilli und freie zytoplasmatische Fortsätze (Rhodin, 1956, 1959, 1966).

Die Struktur der Zilien, Basalkörperchen und Wurzelfäden (Engström, 1951) ist die gleiche wie die anderer mit Zilien besetzter Epithelien von Pflanzen und Tieren (Engström, 1951, Fawcett, 1954, 1966). Der Prozeß der Ziliogenese wird von Sorokin (1968) für Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sowie andere Säugetiere beschrieben. Das freie Ende jeder Zilie ist von einer Zellmembran bedeckt und enthält einen axialen Filamentkomplex, der aus 9 peripheren Doppelfibrillen oder Tubuli (jedes Paar in einer 8-er Konfiguration) besteht. Diese sind in einer Ringform angeordnet um 2 zentrale, eng aneinanderliegende Filamente, was eine typische 9- plus- 2- Struktur ergibt. Jede Zilie ist

durch ein Basalkörperchen im Zytoplasma verankert, von wo aus Wurzelfäden am apikalen Teil der Zelle ziehen. Beim Eintritt der Zilie in die Zelle gibt es eine Übergangszone, bevor sie das Basalkörperchen erreicht. Die beiden zentralen Filamente enden in dieser Übergangszone direkt über der Basalplatte. Die 9 äußeren Filamente reichen bis zum Basalkörperchen. Dort verbinden sie sich mit einem weiteren Filament zu einem Triplet. Die Tripletfilamente ziehen als Wurzelfäden ins Zytoplasma. Sie haben eine bandförmige Erscheinung und ihre Hauptperiodizität liegt bei etwa 40 μm . Zusätzlich verbinden zahlreiche feinere Filamente von jedem Fibrillen-Triplett benachbarte Basalkörperchen miteinander und mit den Verbindungskomplexen (junctional complexes) (Rhodin, 1966, Watson, 1964). An der Zilienspitze verschmelzen die Doppelfilamente miteinander. Sehr feine, krallenförmige Ausläufer von 20 μm Länge haben Jefferey und Reid (1975) an der apicalen Zilienspitze bei der Ratte beschrieben.

Am freien Rand der Flimmerzellen befinden sich reichlich Mikrovilliausläufer von durchschnittlich 2 μm Länge. Feine Filamente befinden sich im Zytoplasma. Diese Mikrovilli sind zum Teil zahlreich auf unreifen Zilienzellen, welche eine Ziliogenese durchmachen. Nur wenige kurze Zilien können von der Oberfläche dieser Zellen hervorstehen, die fast vollständig von Mikrovilli bedeckt sind. Die Länge und Anzahl der Zilien benachbarter Zellen schwankt, was für unterschiedliche Reifegrade spricht. Dies gilt für alle vier Spezies (Andrews, 1974, Greenwood, 1972).

Atypische Zilien werden im Trachealepithelium bei Hamster (Harris, 1974) und Kaninchen (Konradova, 1973) beschrieben. Allgemein werden die Abnormalitäten der Zilien in 4 Kategorien eingeteilt:

1. Zilien mit einem einzigen Axon in einem Überschuß zytoplasmatischer Matrix
2. Zusammengesetzte Zilien
3. Intrazytoplasmatische mikrotubuläre Doubletten
4. Zilien mit umgebender Scheide
(Mc Dowell/ Barret/ Harris/ Trump, 1976).

Ihr Vorkommen in normaler und erkrankter Lunge, ihre unterschiedlichen Erscheinungsformen und mögliche Ursachen dafür hat Mc Dowell (1976) beschrieben. Die atypischen Formen werden als Jugendformen der Zilienregeneration (Friedman/ Birds, 1971) oder als Erscheinungsform einer verminderten Clearance (Ailsby/Ghadially, 1972) angesehen. Bei Hamstern, die durch intratracheale Injektionen Karzinogenen ausgesetzt wurden, konnten atypische Zilien im Trachealepithelium festgestellt werden. Diese treten intrazellulär und interzellulär ebenso wie an der Lumenoberfläche auf (Harris et al., 1974).

Meerschweinchen wurden 50% O_2 ausgesetzt; dabei können experimentell abnorme Zilien produziert werden (Torikata et al., 1976).

Die Struktur der tracheobronchialen Flimmerzellen ist relativ konstant bei den verschiedenen Spezies.

Funktion

Die Hauptfunktion der Flimmerzellen von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sowie anderer Säugetiere besteht darin, die tracheobronchiale Sekretion in Richtung Pharynx zu befördern. Der größte Anteil des Zilienschafte ist von einer wässrigen Flüssigkeit umhüllt. Nur die Spitze der Zilien mit ihren krallenförmigen Fortsätzen durchdringt den mucösen Gel-Überzug, der eine höhere Viskosität besitzt. Die Zilienfunktion vor allem im Hinblick auf ihre Beweglichkeit hat Varela (1977) untersucht. Die Koordination dieser Beweglichkeit beschreibt Sleigh (1974) allgemein, den Transport der tracheobronchialen Sekretion Iravani (1972) und van As (1977). Diese Themen werden besonders in Zusammenhang mit krankhaften Zuständen der Nager ausführlich diskutiert (Kilburn, 1968; Bates, 1972; Green, 1970). Eine weitere Rolle der Flimmerzellen besteht womöglich in der Regulation der tracheobronchialen Sekretion. Kilburn (1968) weist darauf hin, daß ein beträchtlicher Volumenanteil der tracheobronchialen Sekretion zwischen der Peripherie der Lunge und des Pharynx absorbiert werden müsse. Er geht davon aus, daß diese Funktion von den Mikrovilli der Flimmerzellen übernommen wird. Weiterhin nehmen Spiers, Chakrin und Wardell (1974) an, daß der periziliäre Film von den Mikrovilli gebildet werden könne.

b₁

Becherzellen

Häufigkeit und Verteilungsmuster

In der normalen menschlichen Mukosa ist die durchschnittliche Anzahl der Becherzellen 6.800 Zelle pro mm². Sie kann

auf 10.000 pro mm^2 bei chronischer Tracheobronchitis ansteigen. Zum caudalen Teil der Trachea hin steigt die Zahl pro mm^2 an. Im Knorpelanteil liegt die Anzahl der Becherzellen höher als in der membranösen Wand. Die meisten Autoren haben zahlreiche Becherzellen im Epithel beobachtet, unabhängig von der Spezies (Rhodin/Dalhamn, 1956, Ratte; Rhodin, 1963, Ratte). Dagegen haben Jeffery/Reid (1975) an einer pathogenfreien Ratte gezeigt, daß die Becherzellen selten sind und weniger als 1% der gesamten Epithelzellen in allen Anteilen der Trachea und der Bronchi stellen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen andere Autoren (Hansel et Moretti, 1969, Maus; Alexander/ Ritchie/Maloney/Hunter, 1975, Ratte). In den Bronchiolen werden bei den verschiedenen Spezies nur wenige Becherzellen gefunden. Bei Erkrankung kann sich ihre Zahl jedoch beträchtlich vermehren.

Morphologie

Allgemein haben Becherzellen relativ dichtes, elektronendurchlässiges Zytoplasma. Sie enthalten viele mucöse Granula und Ribosomen in ihrem apikalen Zytoplasma. Der Gehalt an mucösen Granula gibt den reifen Zellen ihr charakteristisches becherförmiges Aussehen. Nur ein kleiner Teil des spitz zulaufenden basalen Zytoplasmas berührt die Basalmembran. Unreife oder sezernierte Becherzellen haben nicht dieses typische Erscheinungsbild. Sie sind schlanker und zylindrisch; der Einfachheit halber werden sie als Becherzellen bezeichnet. Die unteren Zellabschnitte bilden komplexe Verzahnungen. Sie haben Desmosomenverbindungen mit Nachbarzellen, individuellen Becherzellen, die von einem

unregelmäßigen Interzellulärraum umgeben sind, der an der lumenständigen Oberfläche durch "tight-junction" Komplexe geschlossen ist. Der unregelmäßige ovale Nucleus mit seinem kleinen Nucleolus liegt zusammen mit einigen wenigen Mitochondrien und Tonofilamenten an der Zellbasis. Ein gut entwickelter Golgi-Apparat liegt meist oberhalb des Nucleus neben rauhem ER. Im apikalen Zellzytoplasma befinden sich viele mucöse Granula von unterschiedlicher Größe, die fibrilläres Material von geringer Dichte enthalten und von einer dünnen, oft diskontinuierlichen Membran umgeben sind (Rhodin, 1956, Ratte). Jeffery/Reid (1975) entdecken einen elektronendichten Pfropf in den mucösen Granula bei der Ratte.

Histochemische Eigenschaften

Die Proteinfraction des Schleimes wird im rauhen ER synthetisiert und passiert den Golgi-Apparat. Dort wird er mit Kohlehydraten und Sulfaten kombiniert (Peterson/Leblond, 1964, Jennings/Florey, 1956, Freeman, 1962, 1966) bevor er sezerniert wird. Muköse Granula wird erstmals zwischen den Lamellen und dilatierten Vesikeln des Golgi-Apparates gefunden; die Granula vergrößern sich graduell und vereinigen sich, wenn sie die Zelloberfläche passieren (Freeman, 1966). Die Sekretion entspricht dem apokrinen Typ. Die Sekretion passiert die luminale Zellmembran durch kleine Defekte, die elektronenmikroskopisch darstellbar sind. Die reife Becherzelle hat eine geschwollene Oberfläche, was möglicherweise durch das kumulierte Mucin bedingt ist. An den Zellrändern

befinden sich einige Mikrovilli (Andrews, 1974). Die Sekretion findet durch Porenvertiefungen in der Zelloberfläche statt.

Die Oberflächermikrovilli bei der Ratte sind etwa $0,4 \mu\text{m}$ lang und $0,12 \mu\text{m}$ breit. Sie sind von feinen Filamenten überzogen. Auf unreifen oder sezernierten Zellen sind sie noch zahlreicher und werden auf der gesamten Zelloberfläche angetroffen (Greenwood, 1972).

Die Mikrovilli der extrapulmonalen Becherzellen gehen verloren, wenn die apikale Zelloberfläche durch akkumuliertes Mucin anschwillt (Andrews, 1971).

Ein Ruthenium-Rot positiver Oberflächenfilm bedeckt die Zilien, Mikrovilli und die dazwischenliegende Zelloberfläche des tracheobronchialen Epithels; er wird ebenfalls in den Alveolen gefunden (O'Hare, 1974, Ratte).

Untersuchungen an Becherzellen des Verdauungstraktes der Maus (Cheng/Leblond/Weinstein, 1974) haben ergeben, daß die Zellen ihren Inhalt nicht völlig sezernieren und gleich mit der Mucinproduktion wieder beginnen (Jennings/Florey, 1956). Im Normalfall jedoch produzieren sie kontinuierlich Schleim (Freeman, 1966). Rhodin (1966) zeigt an der Ratte, daß jede einzelne Becherzelle in der Lage ist, zwei Sekretionszyklen vollständig durchzuführen, bevor sie von Makrophagen aufgenommen wird. Er unterstreicht jedoch, daß die genaue Zahl unbekannt sei. Er nimmt weiterhin an, daß, gemessen an der Anzahl der Zellzerfälle im Epithel, Flimmerzellen häufiger als Becherzellen verloren gehen.

Weitere histochemischen Eigenschaften und die nervale Steuerung der epithelialen Becherzellen der Nager werden

weiter unten in dem Abschnitt über den schleimsezernierenden Apparat besprochen.

b₂

Epitheliale seröse Zellen (Es-Zellen)

Die Es-Zellen stellen einen spezifischen Zelltyp der Trachea und der extrapulmonalen Bronchien der Ratte dar (Jeffery/Reid, 1975). Zuvor wird von Lane/Gordon (1974) diese Zelle des Trachealepithels der Ratte als Teil der Becherzellen angesehen. Die Es-Zelle wird nur in Lungenmaterial identifiziert, das in Glutaraldehyd und Osmiumtetroxid fixiert war. Dies mag dazu geführt haben, daß in früheren Studien des Trachealepithels der Ratte die Es-Zellen übersehen wurden, da bei diesen nur die Osmiumtetroxid-Fixation angewandt wurde (Rhodin, 1956, 1966). Andererseits ist es auch möglich, daß diese Zelle als eine Variante der Becherzelle eingestuft wurde (Yasuda, 1958). Jeffery/Reid (1975) sowie Meyrick/Reid (1970) stellen bei der Ratte fest, daß die Es-Zelle den serösen Zellen der bronchialen submucösen Drüsen ähnelt. Weiterhin nehmen sie an, daß die Zelle apikal PAS-positive neutrale Mucosubstanzgranula enthält, das durch Alcian-Blau (ph 2,6) PAS-Färbung im tracheobronchialen Epithel der Ratte dargestellt werden kann (Jones/Bolduc/Reid, 1970). Diese Beobachtung ist interessant, da eine der häufigsten Komponenten des Luftweges von Mäusen als eine nichtbewimperte Zelle beschrieben wird, die an ihrer Oberfläche Mikrovilli trägt. Diese Mikrovilli enthalten elektronendichte Einschlüsse, sie sind PAS-Färbung positiv. Von diesen unbewimperten Zellen nimmt man auf der Basis des Inhaltes des ER an, daß sie

mit den Clara-Zellen verwandt sind (Hansell/Moretti, 1969, Maus), s.u.. Weiterhin gibt es eine Ähnlichkeit zwischen der Gestalt ihrer Sekretionsgranula und der von Clara-Zellen bei der Ratte (Kuhn/Callaway/Askin, 1974). Die Tatsache jedenfalls, daß nichtbewimperte Zellen manchmal so häufig wie Flimmerzellen vorkommen, gibt Grund zu der Annahme, daß es sich dabei um Es-Zellen handeln könnte. Glutaraldehyd und Osmiumtetroxid werden bei dieser Untersuchung zur Fixaktion verwendet. Bedauerlicherweise ist es nicht möglich, die Ergebnisse in Relation zu einer speziellen Fixation zu setzen (Hansell/ Moretti, 1969, Maus).

Verteilungsmuster und Morphologie

Es-Zellen der Ratte befinden sich auf einer Basalmembran. Sie erreichen das Luftwegslumen und enthalten elektronendichtes Zytoplasma mit reichlich rauhem ER. Der unregelmäßige Nucleus liegt basal und das apikale Zytoplasma enthält eine schwankende Zahl membranständiger sekretorischer Granula. Diese sind rund, 600 nm im Durchmesser, und somit kleiner als die sekretorischen Granula von Becherzellen. Sie haben homogenen, elektronendichten Inhalt und sind bei Färbung mit Osmiumtetroxid nicht osmophil. Eine kleine Anzahl von Mikrovilli befindet sich auf der Lumenoberfläche (Jeffery/Reid, 1975, Ratte).

Die Anzahl aller Epithelzell-Typen in verschiedenen Schichten des Tracheobronchial-Systems bei der Ratte wird von Jeffery/Reid (1975) beschrieben. Da diese Untersuchungen

mit dem Lichtmikroskop durchgeführt wurden, war es nicht möglich, die Es-Zellen von den Clara-Zellen zu unterscheiden. Dadurch scheint diese Kategorie von Zellen die häufigste in allen Schichten der oberen Trachea zu sein. Diese Feststellung stimmt jedoch nicht mit den Aussagen über Untersuchungen bei der Ratte überein, die zuvor von verschiedenen Autoren gemacht wurden (Rhodin/Dalhamn, 1956, Rhodin, 1966, Ratte). So hat weiterhin eine elektronenmikroskopische Studie ergeben, daß eine Mikrovillizelle, die weder als Becherzelle noch als Bürstenzelle zu identifizieren ist, fast so häufig im tracheobronchialen Epithel der Ratte vorkommt wie die Flimmerzelle (Alexander/Ritchie/Maloney, 1975). Diese Mikrovillizelle hat einiges mit der Es-Zelle gemein. Weiterhin, wie schon erwähnt, haben die nichtbewimperten Zellen einen beachtlichen Anteil an dem tracheobronchialen Epithel der Maus (Hansell/Moretti, 1969).

Funktion

Die Funktion der Es-Zelle ist nicht genau bekannt. Es wird vermutet, daß sie an dem periziliären Flüssigkeitsfilm beteiligt ist, der sich zwischen dem tracheobronchialen Schleim befindet (Jeffery/Reid, 1975). Darüber hinaus wird in der Literatur beschrieben, daß seröse Zellen diesen Types Lysozyme enthalten und Orte der Produktion sekretorischer Komponenten sind, was mit einer molekularen Vervollständigung und epithelialem Transfer sekretorischer IgA einhergeht.

c Bürstenzellen

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Bürstenzellen von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus liegen verstreut im Epithel von Trachea, Bronchien und Bronchiolen. Es sind große Zellen, die der Basalmembran aufsitzen und mit hervorstehenden Mikrovillibündeln in die Lumenoberfläche ragen. Einige dieser Zellen gehören der Zellpopulation der Bürstenzellen an, wie Sorokin (1970) beschreibt; andere können sich abweichend davon entwickelt haben. Oder es handelt sich um abgebaute Becherzellen, die nicht in die gleiche Kategorie eingeordnet werden sollten. Bürstenzellen wurden zuerst im Trachealepithel von Ratten gefunden (Rhodin/Dalhamn, 1956). Sie beschreiben das unregelmäßige Vorkommen, was von weiteren Autoren bestätigt wird, die Untersuchungen von Bürstenzellen im oberen und unteren Luftweg der Ratte durchführten, weiterhin der Alveolen (Brettschneider, 1958, Luciano et al., 1968, Meyrick/Reid, 1968, Andrews, 1974), der Mäusetrachea (Hama/Nagata, 1970) und der Trachea von Meerschweinchen (Inoue/Hogg, 1974). Bei der Ratte stellen die Bürstenzellen etwa 1% der Zellen des Trachealepithels; dies ist der Ort, wo sie am häufigsten vorkommen (Jeffery/Reid, 1975). Meyrick et al. (1968) nehmen an, daß die Bürstenzellen 5-10% der Epithelzellen von Alveolen bei der Ratte stellen.

Morphologie

Die Bürstenzellen der Nager sind zylindrisch, sitzen der Basalmembran auf und erreichen das Lumen der Luftwege. Der

Nucleus enthält manchmal einen Nukleolus. Der Kern liegt im unteren Zellteil unterhalb des Golgi-Apparates. Das Zytoplasma ist von mäßiger Elektronendichte und enthält häufig freie Ribosomen und Glycogengranula, einige Konturen von rauhem ER und gelegentlich Lysosome mit saurem Phosphatase-Inhalt. Viele kleine Vakuolen und Vesikel werden zwischen zahlreichen Mitochondrien im apikalen Teil der Zelle gefunden. Ein Charakteristikum der Bürstenzelle ist ihr Gehalt an Filamentbüscheln, die im gesamten Zytoplasma vorkommen (Rhodin/Dalhamn, 1956, Ratte; Luciano et al., 1968, Ratte; Meyrick et al., 1968, Ratte). Die zweite Auffälligkeit der Bürstenzelle ist die dichte Mikrovillipopulation auf der Lumenoberfläche. Die Mikrovilli sind bei der Ratte 2 nm lang und 0,17 nm breit. Andrews (1981) gibt die Länge bei der Ratte mit 1,5 nm an. Sie sind von uniformer Gestalt. Sie enthalten feine axiale Filamente, wovon einige sich in Filamentbündeln im Zytoplasma fortzusetzen scheinen, obwohl sie keine Verbindung zu den lateralen "junctional complexes" haben (Meyrick et al., 1968, Andrews, 1974). Die Mikrovilli der Bürstenzellen sind größer, breiter und gleichmäßiger und enthalten mehr auffällige intrazelluläre Filamente als die Mikrovilli von Becherzellen oder potentiellen Flimmerzellen (Andrews, 1974). Ein unregelmäßiger Interzellulärraum umgibt die meisten Bürstenzellen außer an der Lumenoberfläche, die durch "junctional complexes" verschlossen ist. Desmosomen werden unregelmäßig beobachtet. Beim Meerschweinchen werden im Trachealepithel "junctional

complexes" zwischen allen Zelltypen in der Lumenoberfläche gefunden, Bürstenzellen eingeschlossen. Unterhalb der Apices aller Zellen gibt es viele "Nexus junctions"; diese sind entlang glatter Linien von Zellkontakten (Typ I Nexus) zahlreicher als an Orten von Zellverzahnungen (Typ II Nexus) (Inoue/Hogg, 1974). Der Nexus ist eine heptalamelläre "junction", wo der direkte Kontakt von Zelle zu Zelle stattfindet. Man nimmt an, daß hier ein interzellulärer Austausch von Ionen und kleinen Molekülen sowie elektrische Transmission möglich ist, was alles für eine metabolische Zellkoordination spricht.

Funktion

Die Funktion der Bürstenzellen der Nager ist nicht genau bekannt. Ihre Ähnlichkeit mit Bürstenbesatzzellen (Brush border cells) des Verdauungstraktes hat die meisten Autoren veranlasst, ihnen eine absorbtive Funktion zuzuschreiben, was womöglich durch die Pinozytosevesikel im apikalen Zytoplasma naheliegen könnte. Dies beschreiben für die Ratte: Rhodin/Dalhamn (1956), Meyrick et al. (1968), Jeffery/Reid (1975), Andrews (1981). Der Filamentbüschelinhalt läßt andere Autoren eine Rezeptorrolle vermuten (Meyrick et al., 1968). Epithelioneurale afferente Kontakte zwischen Dentriten im Epithel und der lateralen Oberfläche von Bürstenzellen werden beschrieben; es besteht die Möglichkeit, daß diese eine Chemorezeptorfunktion haben. Ähnliche nervale Kontakte wurden bei Flimmerzellen, Becherzellen und "replacement cells" beschrieben (Luciano et al., 1968, Ratte).

d Basalzellen

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Vereinzelte Basalzellen werden im Epithel der Luftwege bis in die Bronchiolen gefunden, obwohl sie in der Trachea und den extrapulmonalen Bronchien sehr viel zahlreicher sind (Jeffery et al., 1975, Ratte). Die ovoiden Basalzellen bilden eine einzige Reihe entlang der Basalmembran und sind für das pseudo-geschichtete Aussehen des Epithels verantwortlich. Es gibt um jede Zelle einen weiten, unregelmäßigen Interzellularraum. Dieser wird häufig von langen Zytoplasmafortsätzen gekreuzt, welche benachbarte Zellen verbinden und oft Desmosomen bilden.

Morphologie

Die Basalzelle der Nager ist ovoid, ihr Kern ist groß und gezackt und füllt fast die ganze Zelle aus. Viele Ribosomen und Tonofilamente werden im Zytoplasma gefunden, das ebenfalls eine kleine Golgi-Zone, einige Mitochondrien, Glycogengranula, kurze Profile von rauhem ER und gelegentlich Lysosomen enthält (Rhodin, 1963, 1966, Ratte).

Rhodin/Dalhamn (1956) nehmen an, daß die Basalzellen der Ratte weiße Blutzellen seien, aber es stellte sich bald heraus, daß sich Flimmerzellen und Becherzellen der größeren Luftwege aus den Basalzellen über Zwischenzellen entwickeln. Dies wurde schon von Drasch (1881) und Bockendahl (1885) vermutet. Die Basalzelle ähnelt schwach differenzierten germinativen Zellen der Epidermis oder anderen Epithelien (Blenkinsopp, 1967).

Jeffery et al. (1975) beschreiben für die Ratte die Existenz zweier Kompartimente in der Trachea und den Bronchien der Nager: eine Basalschicht, die an der Teilung beteiligt ist und eine oberflächliche Schicht, die hauptsächlich für die Reifung zuständig ist. Weiteres wie die Zellproliferation wird später im Abschnitt Zytokinetik besprochen.

e Zwischenzellen

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Zwischenzellen bei Ratte und Kaninchen, formen eine schwach ausgebildete Schicht direkt oberhalb der Basalzellen, denen sie in vieler Hinsicht ähneln. Die Zwischenzellen sind Richtung Lumen ausgerichtet. Zytoplasmatische Fortsätze stehen mit anderen Zellen in Kontakt und bilden manchmal Desmosomen, obwohl dies seltener als bei den Basalzellen beobachtet wird (Rhodin et al., 1956, 1966, Ratte, Konradova, 1966, Kaninchen). Zwischenzellen erreichen beim Kaninchen nicht das Lumen; dies wird jedoch bei der Ratte beobachtet.

Morphologie

Zwischenzellen der Nager sind spindelförmig, ihr Kern ist groß und oval. Das reichlich vorhandene Zytoplasma enthält Mitochondrien und Profile von rauhem ER, jedoch weniger Tonofilamente als Basalzellen. Bei der Ratte ist der apikale Teil der Zelle mit einigen Mikrovilli besetzt (Jeffery et al., 1975).

Funktion

Mit der Differenzierung wird die Zwischenzelle elektronendichter, da sie mit der Akkumulation von Muzingranula beginnt. Oder sie wird transparenter mit dem Beginn der Ziliogenese (Frasca et al., 1968). Die Zwischenzelle wird im allgemeinen, wie schon der Name besagt, als eine sich differenzierende Zelle angesehen. Sie kann jedoch eine Funktion im Proteintransport haben. Meerrettich- Peroxidase und Ferritin werden vom Tracheallumen des Meerschweinchens durch Epithelzellen aufgenommen. Die Substanzen werden in Vesikeln durch den basalen Teil der Zelle bzw. zur lateralen Zellwand transportiert, wo sie in den extrazellulären Raum abgegeben werden. Es gibt keine direkte Penetration von Zell-"junctions", und der gesamte Transfer dauert 30 bis 60 Minuten (Richardson et al., 1973, 1976). Den Autoren ist es nicht möglich, die Transportzelle eindeutig zu benennen, da sie die Form einer Zwischenzelle und ebenso einige Charakteristika der Bürstenzelle hat; sie ist zylindrisch, ohne Zilien und hat zahlreiche kleine Vakuolen und lumenständigen Mikrovillibesatz (Richardson et al., 1976, Meerschweinchen).

f Onkozyten

Onkozyten der Maus sind große Epithelzellen mit reichlich eosinophilem granuliertem Zytoplasma und einem kleinen, hyperchromatischen Kern. Sie werden in mehreren Organen wie der Parathyreoidea, der Thyreoidea und den Speicheldrüsen gefunden. Sie werden als oxiphile Zelle, Hürthle-Zelle oder

Onkozyt bezeichnet (Roth, Olen et al., 1962). Die Anzahl der Onkozyten steigt mit zunehmendem Alter an. Sie werden im allgemeinen als degenerierte oder atrophiierte Epithelzelle angesehen (Tremblay, 1969).

Onkozyten werden in den Lungen neugeborener Mäuse produziert, die kontinuierlich 100% O_2 ausgesetzt werden (Bonikos et al., 1977). Sie werden in Bronchien, Bronchiolen und Alveolen zwei Wochen nach dem Absetzen von 100% O_2 Zufuhr gefunden. Sie weisen einen leichten Anstieg der Mitochondrienanzahl auf, die einen Großteil des Zytoplasmas einnehmen. Voll entwickelte Onkozyten erreichen das Lumen und sind mit runden Mitochondrien reich bepackt. Onkozyten besitzen eine hohe Konzentration an oxidativen Enzymen der Mitochondrien (Tremblay, 1969).

g

K-Zellen

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Die Kultschintzky-Zellen der Nager liegen in der Lunge zwischen dem exokrinen Bronchialschleimdrüsenepithel (Bensch et al., 1965). Sie enthalten Granula vom "neurosekretorischen" Typ, entsprechend den autonomen Neuronen (De Robertis, 1962, Norman, 1976), den Zellen des Nebennierenmarkes (De Robertis, 1962) und den Langerhans'schen Inseln des Pankreas (Munger, 1958, Maus). Die allgemeinen Charakteristika der Neurosekretion werden von Norman (1976) beschrieben. Feyrter (1951, 1954, 1958) hat zuvor angenommen, daß die Zellen karzinoides Wachstum von Tumoren veranlassen. Er vermutet weiterhin, daß diese Zellen normalerweise in den Epithelien des Gastrointestinaltraktes, des Genitouritaltraktes und des

Tracheobronchialtraktes als Teil einer "peripheren endokrinen Drüse" vorkommen. In neueren ultrastrukturellen Beschreibungen wird die Bezeichnung K-Zelle (Kultschintzky-Zelle) verwendet.

Anfärbbarkeit

Im Lichtmikroskop beobachtet Fröhlich (1949) transparente K-Zellen in Hämatoxylin und Eosin gefärbten Sektionen des Bronchialepithels der Ratte. Dies ist für die exakte Zelldifferenzierung jedoch nicht ausreichend. Das Verteilungsmuster der K-Zellen wird hauptsächlich durch drei Methoden untersucht: die histochemische Untersuchung auf Argento-philie, die Falck Fluoreszenz Amin-Technik und die Elektronenmikroskopie.

K-Zellen werden in allen Schichten des Tracheobronchial- und Bronchialepithels gefunden, mucöse Drüsen und ihre Ausführungsgänge eingeschlossen. Dies gilt für Ratte, Kaninchen, Maus und Meerschweinchen. K-Zellen werden häufiger in fetalen Lungen und bei Neugeborenen gefunden als bei Erwachsenen. Dies haben bei der Maus Ericson et al. (1972), bei der Ratte Moosavi et al. (1973) sowie Cutz et al. (1974) beschrieben.

Morphologie

Die K-Zellen der Nager werden in der Regel einzeln im Epithel gefunden, obwohl sie auch in Gruppen von 3-5 Zellen vorkommen können (Fröhlich, 1949, Cutz et al., 1974,

Ratte). Der Nucleus ist rund bis oval und die Zellen haben eine Pyramiden- oder Triangelgestalt. Der Hauptanteil des Zytoplasmas befindet sich an der Basis und grenzt an die epitheliale Basalmembran (Lauweryns/Peusken, 1969). Das apikale Zytoplasma ist verengt und kann das Lumen erreichen oder nicht. Darüber gibt es unterschiedliche Berichte (Moosavi, 1973, Gmehlich et al., 1967, Lauweryns et al., 1969, Bensch et al., 1967, Cutz et al., 1974). Die Untersuchungsergebnisse hängen auch davon ab ob die K-Zellpopulationen differenziert wurden. Silberfärbung zeigt häufig argento-phile Granula, vor allem im basalen Teil der Zelle (Fröhlich, 1949, Lauweryns et al., 1969). Weniger häufig zeigen sich bei dieser Färbung verzweigte Zytoplasmafortsätze (Bensch et al., 1965, Lauweryns et al., 1969). Verzahnungen der unteren Zellreihen mit Nachbarzellen, ohne Desmosomen oder Schlußleiste, wurden im Elektronenmikroskop sichtbar. Ebenso Oberflächen-Mikrovilli bei den Zellen, die das Lumen erreichen (Terzakis, 1972, Hage, 1973, Mc Dowell et al., 1976). Das Zytoplasma ist weitgehend elektronen-transparent und enthält eine auffällige Golgizone, viele freie Ribosomen, verstreut meist glattes ER, viele Mikrofibrillenbündel und charakteristische Granula.

Diese haben bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus einen Durchmesser von 80-170 nm und einen kleinen, elektrodichten Kern, der durch einen klaren Saum ("Halo") von der begrenzenden trilamellären Membran ("Unit") abgegrenzt ist (Bensch et al., 1965, Gmehlich et al., 1967, Moosavi et al., 1973, Ratte, Cutz et al., 1974, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus).

Dies sind allgemeine Eigenschaften der K-Zellen. Es gibt eine Reihe von Unterschieden in den einzelnen Berichten, meist in Bezug auf Größe, Anzahl und Aussehen der sekretorischen Granula.

Fröhlich (1949) beschreibt intraepitheliale Nervenaxone an K-Zellen, was von anderen Autoren bestätigt wird (Jeffery et al., 1973, Ratte, Hung et al., 1973, Maus, 1976). Andere Untersuchungen stimmen damit nicht überein (Bensch et al., 1965, Cutz et al., 1972, 1974, Ratte, Maus, Kaninchen, Meer-schweinchen). Axone, die mit Gruppen von K-Zellen verbunden sind, werden als sensorische (Hung et al., 1973, 1974, Maus, Lauweryns et al., 1973), cholinerge (Lauweryns et al., 1973) oder adrenerge (Ericson et al., 1972) Axone bezeichnet.

Funktion

Die Funktion der K-Zellen der Nager ist nicht genau geklärt und womöglich unterschiedlich in den verschiedenen Schichten der Luftwege. Es wird angenommen, daß diese Zellen vor allem während der neonatalen Periode in der Regulation der pulmonalen Zirkulation eine Rolle spielen. Ebenso könnten sie den Tonus der Bronchialwand regeln sowie eine Rolle bei der Produktion von Aminen oder vielleicht der Vermehrung von Kininen in der Lunge spielen (Lauweryns et al., 1969). Alternativ könnten die K-Zellen eine physiologische Aufgabe an einem Organ, das der Lunge nicht benachbart liegt, erfüllen (Cutz et al., 1974).

Es ist bekannt, daß die K-Zellen Veränderungen durchmachen, die denen ähneln, die bei der "carotid body chief cell" als

Antwort auf Hypoxie vorkommen; dies läßt vermuten, daß sie eine Rolle als Luft-Chemorezeptoren spielen, vor allem im terminalen Bronchialsystem von Neugeborenen (Moosavi et al., 1973). In dieser Beziehung scheint eine Assoziation zu den bronchialen "neuroepithelial bodies" gegeben zu sein. Ein Nachteil bei den Untersuchungen der K-Zellen ist ihr spärliches Vorkommen bei den Nagern. Dies kann durch die Gewinnung von Zellen in einzelnen Zellsuspensionen nach enzymatischer Dissoziation des Trachealepithels überwunden werden (Sonstegard et al., 1976, Kaninchen). Weiterhin kann die Zellanzahl durch applizieren von Karzinogenen vermehrt werden, wie es Reznik-Schüller (1977) beim Hamster schreibt.

h Neuroepitheliale Körperchen (N.K.)

Lauweryns/Peuskens (1972) identifizieren bei der Ratte intraepitheliale Korpuskel mit einer vermuteten spezifischen Rezeptorfunktion in der bronchialen und bronchiolaren Mukosa. Vergleichbare Strukturen finden zuvor Schul'ga, bei der Maus Hung et al. (1973, 1974), und beim Kaninchen Lauweryns et al. (1972) und Larsell (1921).

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Obwohl über die Funktion der N.K. von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus wenig bekannt ist, gibt es in letzter Zeit mehrere Beschreibungen über ihre Verteilung, Struktur und histochemischen Eigenschaften. N.K. werden im gesamten tracheobronchialen und bronchialen Epithel gefunden, sogar manchmal in den Alveolen und Alveolarductus

(Lauweryns et al., 1972), obwohl sie in den Bronchiolen am häufigsten vorkommen, vor allem beim Kaninchen (Lauweryns et al., 1975). Unter der Basalmembran werden gewöhnlich fenestrierte Kapillaren gefunden, die eng mit den N.K. verbunden sind (Lauweryns et al., 1972). Dort finden sich auch viele Nervenfasern vom subepithelialen bronchialen und bronchiolaren Nervenplexus, der Äste zwischen die individuellen Zellen der Korpuskel abgibt (Lauweryns et al., 1972, Hung et al., 1974, Maus, Hung, 1976).

Morphologie

Jedes N.K. der Nager ist aus einer Anzahl großer, unbewimpelter Zellen zusammengesetzt und mehr oder weniger parallel angeordnet. Das N.K. bildet ein kegelförmiges, ovales oder sphärisches Korpuskel im Epithel (Lauweryns et al., 1972). Die N.K. sind zwischen 19 und 74 nm groß und ragen von der Basalmembran bis ins Lumen, aus dem sie etwas herausragen (Lauweryns et al., 1972). Die Lateralseiten der bronchialen Korpuskel sind manchmal von unbewimperten (nbs-Zellen) bedeckt (Hung et al., 1974, Maus). N.K's von fetalen und neonatalen Lungen sind relativ groß und enthalten 10 bis 30 Zellen, wogegen sie in adulten Lungen kleiner sind und aus Gruppen von 3 bis 10 Zellen bestehen (Lauweryns et al., 1972, 1975). Individuelle Zellen sind größer und schlanker mit schwach eosinophilem Zytoplasma und einem großen ovalen Nukleus, der fein granuliertes Chromatin und einen kleinen Nucleolus enthält. Die Zellen sind nicht bewimpert und ragen von der Basalmembran in das luftführende Lumen (Lauweryns et al., 1972, 1975).

Desmosomen und Verzahnungen der lateralen Zellränder wurden mit dem Elektronenmikroskop ebenso wie einige Mikrovilli an der apikalen Zelloberfläche beobachtet (Lauweryns et al., 1972). Im Zytoplasma liegt der gut entwickelte Golgi-Apparat neben zahlreichen freien Ribosomen, multivesikulären und "dense bodies", sowie herausragendem rauhem ER. Weiterhin finden Lauweryns et al. (1972) einige Mikrotubuli und Fibrillen. Das Charakteristikum jedoch ist der Gehalt von dichtgepackten (dense cored) Vesikeln. Diese Vesikel kommen im gesamten Zytoplasma vor und in jeder Zelle werden zwei Arten gefunden.

Typ I der "dense cored" Vesikel stellen etwa 70% der gesamten Vesikel; sie sind keilförmig oder oval bei den Nagern, etwa 134 nm lang und 102 nm breit und enthalten im Innern dichte, amorphe, grobe Granula, jede mit einem Durchmesser von 9 nm. Zwischen dem Innern und der "unit membrane" ist ein elektronentransparenter Hof. Acetylcholinesterase wird in Typ I Vesikeln in der Hofregion nachgewiesen (Lauweryns et al., 1973).

Typ II "dense- cored" Vesikel sind kleiner, etwa 112 nm lang und 98 nm breit, von regelmäßiger Gestalt und haben einen Hof, der einen zentralen "dense- core" von 3 nm umgibt (Lauweryns et al., 1972).

Färbemethoden und Anfärbarkeit

Das Zellzytoplasma ist ein wenig PAS-positiv, aber auch Mucicarmin-negativ. Es zeigt weiterhin eine schwache argentaaffine Reaktion mit Masson-Fontana. Ebenso zeigt es eine leichte positive Reaktion mit Schmorl's Technik für

Lipofuscin- und Silberaffinität (Luna, 1972) sowie mit der Hämatoxylin-Färbung für endokrine Zellen (Lauweryns et al., 1972, 1973, Kaninchen). Am sinnvollsten scheinen solche Färbemethoden zu sein, die Argyrophilie darstellen, da ein deutliches granuläres Silberdepot im gesamten Zytoplasma gefunden werden kann, wenn nach der Lampenhout oder Grime-lius Methode gefärbt wird. Dies ist eine geeignete Methode, die N.K.'s von Artefakten im Epithel zu unterscheiden (Lauweryns et al., 1972, 1975). Bei Untersuchungsmaterial, das mit der Folek-Technik behandelt wurde, ist eine intensive gelbe Fluoreszenz zu sehen. Die Fluoreszenzverteilung innerhalb der Zelle korrespondierte eng mit den Regionen der Argyrophilie (Lauweryns et al., 1972, 1975). Die Fluoreszenz der N.K.'s des Kaninchens wird mikrospektrographisch gemessen. Sie ist identisch mit der von 5 HT (Lauweryns et al., 1973). Bei dieser Spezies gibt es eine positive Färbungsreaktion mit der Lison-Technik (Lison, 60) für 5 HT (Lauweryns et al., 1973). Nach einer Formalin-Glutaraldehyd-Dichromat Fixation sind die Typ I Vesikel der Kaninchenlunge ohne Kontrastfärbung mit Uranylacetat sichtbar (Lauweryns et al., 1972). Die Formalin-Glutaraldehyd-Dichromat-Technik erscheint geeignet, die 5 HT-enthaltenden Orte darzustellen (HT = 5 Hydroxytryptamine), (Jaim-Etcheverry/Ziehler, 1968). Dies zeigt, daß in den Typ I Vesikeln ein primäres Amin vorkommt, welches höchstwahrscheinlich 5 HT ist und das vermutlich durch eine Carrier-Substanz in die "dense cored" Granula aufgenommen worden ist (Lauweryns et

al., 1972, 1973). Der Inhalt von Typ II Vesikeln, der ohne eine Kontrastfärbung nach einer Formalin-Glutaraldehyd-Di-chromat-Fixation nicht dargestellt werden kann, ist noch nicht identifiziert.

Innervation

Neuroepitheliale Körperchen von Ratte, Kaninchen und Maus sind durch afferente und efferente Fasern gut innerviert (Lauweryns et al., 1973). Die Axone entspringen in der Lamina propria, wo sie von Schwann'schen Zellen umgeben werden. Diese Hülle aus Schwann'schen Zellen geht verloren, wenn das Axon die Basalmembran durchdringt und Äste zwischen die Zellen der N.K.'s abgibt (Hung et al., 1974, Maus). Diese Äste sind vergrößert, geschwollen und mit vielen kleinen Mitochondrien sowie Mikrotubuli und Mikrofilamenten vollgepackt (Lauweryns et al., 1972, 1973, Kaninchen, Hung et al., 1974, Maus). Es werden keine speziellen synaptische Kontakte zwischen den Nerven und den Zellen der N.K.'s bei der Maus entdeckt (Hung et al., 1974); bei der Ratte jedoch werden solche synaptischen Kontakte gefunden. (Lauweryns et al., 1973).

Die Zellen der N.K.'s ähneln den K-Zellen der Nager. Ihre korpuskuläre Anordnung und Innervation ist nicht genau gleich und es gibt auch ultrastrukturelle Unterschiede (Lauwernys et al., 1973, 1974), obwohl Hage (1973) und andere Autoren "dense-cored" vesikelähnliche Granula in einigen K-Zellen finden.

Funktion

Die Funktion der N.K.'s ist nicht genau bekannt. Ihre Struktur, Lage, Blutversorgung und Innervation läßt vermuten, daß sie eine Neurorezeptoren-Funktion haben und an der lokalen intrapulmonalen Sekretion beteiligt sind (Lauweryns et al., 1975). Es ist bekannt, daß 5 HT-enthaltende "dense cored" Vesikel am Basalpol der Zellen der N.K.'s im Falle von Hypoxie abgegeben werden (Lauweryns et al., 1973). Die fenestrierten bronchialen und bronchiolaren Kapillaren, die zwischen den N.K.'s liegen, gehen über die bronchopulmonalen Venen in die Pulmonalvene. Es wird behauptet, daß die Sekretionsprodukte der N.K. die Pulmonalvene direkt erreichen und daß sie sogar für die pulmonale Vasokonstriktion bei Hypoxie verantwortlich sind (Daly/Hebb, 1966, Laros, 1971). Andere vermutete Funktionen sind: die Regulation des glatten Muskeltonus sowie die mucöse Sekretion in den Bronchi. Weiterhin die Kontrolle der pulmonalen Hämodynamik im frühen neonatalen Leben sowie Funktionen als Chemo-Dehnungs- oder taktile Rezeptoren (Lauwernys et al., 1974, 1975).

B Lamina propira

Die kollagen-elastische Lamina propria ist neben dem Flimmerepithel mit eingelagerten Becherzellen Bestandteil der Schleimhaut, die längsgefaltet ist. Sie besteht aus lockerem Bindegewebe und elastischen Fasern unterhalb des Epithels (Dellmann, 1971).

In der Lamina propria liegen vereinzelt Schleimdrüsen. Da diese jedoch vor allem im Bindegewebe peripher der Muskelbündel eingelagert sind, sollen sie zusammen mit den

Schleim- und den serösen Zellen im Kapitel "Tunica submucosa" besprochen werden.

Die auch in der Lamina propria vorkommenden Lymphozyten sowie Infiltratzellen werden im Kapitel "Der Lymphapparat" besprochen (s.o.)

Mastzellen, die auch im Alveolarsystem und in der Lamina mucosa vorkommen, sollen hier besprochen werden.

C Mastzellen

Häufigkeit und Verteilungsmuster

In der Lunge befinden sich große Mengen Mastzellen tief in der viszeralen Pleura, im Alveolarseptum und in der tracheobronchialen Mucosa (als "globule" Leucozyten zwischen Epithelzellen des Hauptbronchus bis zu den terminalen Bronchiolen).

Einige wenige IgE-sezernierende Plasmazellen werden in der Lamina propria des Bronchus sowie im bronchus-assoziierten Gewebe gefunden.

Anfärbbarkeit und Fixierung

Die Gewebepreparation beinhaltet in der Regel die Fixierung mit Formalin und die Färbung mit Toluidin-Blau, Azur- A oder andere Färbemethoden für saure Mucopolysaccharide (Enerbäck, 1966, Ratte).

Die Bedeutung von subepithelialen Mastzellen als Quelle von "globule" Leucozyten sowie der Einfluß von Fixierung und Färbung auf ihre Darstellung wurde bereits im Kapitel "Der Lymphapparat" erwähnt (s.o.).

Funktion

Immunocytochemische Untersuchungen von Mastzellen der Ratte ergeben Hinweise auf Immunoglobulin in der Granulamatrix und nicht nur auf der Zellmembran (Stimson, 1977).

Die Abwesenheit von IgE-synthetisierenden Plasmazellen auf der mucösen Oberfläche deutet darauf hin, daß Mastzellen und "globule" Leucozyten für den IgE-Transfer an die luminale Sekretionsoberfläche verantwortlich ist (Mayrhofer et al., 1976, Ratte).

D Lamina muscularis mucosae

Sie setzt sich bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus aus Bündeln zirkulärer Muskelfasern zusammen, die im distalen Bereich der Bronchien mehr schraubenförmig angeordnet sind. Die Muskelfasern bestehen aus glatten Muskelzellen. Die Lamina muscularis mucosae erstreckt sich im Gebiet zwischen Epithel und Knorpelplatten.

Die glatte Muskulatur, die sich in der Bronchialwand aller vier Nager findet, zeigt beim Meerschweinchen eine besonders starke Neigung zur Bildung von ringförmigen Bündeln, zwischen denen nur spärlich vorhandene Muskelfasern die Bronchialwand umgeben.

Das Meerschweinchen neigt dazu, die glatte Muskulatur stark zu kontrahieren. Dies führt zur Ausbildung von Muskelringen vor allem in den Bronchien, die zu atelektatischen Bezirken gehören (s. auch Abschnitt Lungengefäße). Es ist zu beach-

ten, daß atelektatische Bezirke zum normalen Lungenbild des Meerschweinchens gehören.

Die Muskelringbildung hat zur Folge, daß das Bronchial-Lumen ringförmig oder fast ganz verschlossen sein kann. Der Zusammenhang mit einer einhergehenden Kontraktion des Lungenarterienastes wird im Abschnitt Lungengefäße besprochen. Das Meerschweinchen ist somit in der Lage, ganze Lungenabschnitte von der Luft- und Blutversorgung abzuschalten.

E Knorpeliges Stützgerüst

Die extrapulmonalen Bronchien entsprechen in ihrer Struktur denen der Trachea und somit finden sich auch hier hyaline, nach caudal offene Knorpelringe, die unter der Lamina propria liegen. Durch eine bindegewebige Paries membranacea mit querverlaufenden glatten Muskelzellen an der Dorsal-seite als Wandverstärkung, werden die Bronchien offengehalten.

Die intrapulmonalen Bronchien zeigen zunehmend Knorpelspannen, die im Zentrum hyalin und in der Peripherie elastisch sind. Sie nehmen in Richtung der Bronchien III. Ordnung kontinuierlich ab und verschwinden in der Bronchiole ganz. In den Bronchien II. und II. Ordnung werden die Knorpelplatten zunehmend elastischer.

2. Tunica submucosa

Diese Schicht besteht aus lockerem Bindegewebe mit einigen elastischen Fasern.

In der Tunica submucosa liegen einfache, in Knäueln angeordnete, tubulo-azinöse Schleimdrüsen, die Bronchialdrüsen. Die Drüsen können in der Adventitia, außerhalb der Knorpelspannen liegen. Sie verschwinden im Bereich der Bronchi III. Ordnung. Die Drüsen liegen meist im Bindegewebe peripher der Muskelbündel.

In den großen Bronchien finden sich beim Kaninchen reichlicher Schleimdrüsen als in der Trachea. Sie nehmen an Zahl und Größe schnell ab und sind in den kleinen Bronchien nicht mehr zu finden. Bei Ratte, Maus und Meerschweinchen sind auch in den größeren Bronchien nur vereinzelt Schleimdrüsen vorhanden, in den kleineren Bronchien fehlen sie ganz.

a Schleimdrüsen

Morphologie

Drei Anteile, der bewimperte Ausführungsgang, der Sammelgang und die sekretorischen Tubuli werden in der bronchialen Schleimdrüse gefunden. Der bewimperte Ausführungsgang ist mit dem Epithel der Luftwegsoberfläche ausgekleidet. Er dehnt sich in der Drüse auf etwa 350 µm aus, ist am Hals 65 µm und distal 90 µm breit. Im Rasterelektronenmikroskop erscheinen die Öffnungen der bewimperten Ausführungsgänge als kleine Stippchen auf der Mukosa (Wang et al., 1972, Maus).

Der bewimperte Gang macht dem größeren Sammelgang Platz, der spindelförmig ist und in den sich die Sekretionstubuli entleeren. Der Sammelgang der Ratte ist etwa 800 µm lang

und an seinem größten Durchmesser 250 μm breit. Im Sammelgang gibt es einen abrupten Wechsel vom Luftwegsepithel in ein Endothel aus großen zylindrischen Zellen, die einen zentralen Kern haben. Diese Zellen sind bei der Ratte etwa 30 μm hoch am proximalen Ende des Ganges und wachsen auf 70 μm im Hauptteil an. Die Zellen enthalten eine große Anzahl Mitochondrien und nehmen Glucose auf. Der Ausführungsgang gibt aufsteigende Äste an mehrere blind-endende, verzweigte sekretorische Tubuli ab, die mucöse und seröse Zellen enthalten (Meyrick et al., 1970). Mucöse Zellen kleiden jeden sekretorischen Tubulus und seine Hauptäste aus. Einzelne sekretorische Tubulusätze enden in einer Traube von kurzen Tubuli, die mit serösen Zellen ausgekleidet sind. Zusätzlich können kurze Äste aus den Seiten der mucösen Tubuli entspringen, und diese sind mit serösen Zellen ausgekleidet. Das Produkt der serösen Zellen muß so durch die mit mucösen Zellen ausgekleideten Tubuli gelangen, bevor es den Sammelgang erreicht.

Färbemethoden und Anfärbbarkeit

Die Endothelzellen sind stark eosinophil und sind, abgesehen von einigen großen PAS-positiven Granula mit "Alcian-Blau-PAS" nicht anfärbbar. Das heißt, daß sie eine hohe metabolische Aktivität besitzen, jedoch keinen Schleim produzieren (Meyrick et al., 1969).

Funktion

Es gibt eine Ähnlichkeit zwischen diesen Sammelgangsendothelzellen und den Onkozyten und es wird angenommen, daß

diese Zellen an solcher Position eine Kontrollfunktion auf den sezernierten Schleim haben, indem sie die Wasser- und Eisenkonzentration der Sekretion regeln (Meyrick et al., 1969).

In späteren Untersuchungen wurden Onkozyten in allen Ebenen der bronchialen Schleimdrüsen gefunden (Matzuba et al., 1972).

Es ist anzunehmen, daß die Sammelgangsendothelzellen degenerierte Epithelzellen sind. Bis die Funktion dieser mitochondrienreichen Zellen der Sammelgänge bestimmt ist, erscheint es sinnvoll, sie den Onkozyten zuzuordnen.

Die Entwicklung der submucösen Drüsen

Smolich et al. (1979) untersuchen die Entwicklung der submucösen Drüsen der Ratte im Rasterelektronenmikroskop. Die Entwicklung beginnt mit einer Zellaggregation von einigen um Durchmesser. Die Ansammlung ist meist von bewimperten Zellen umgeben. Diese verschwinden und es differenzieren sich Flimmer- und Bürstenzellen, während das Orificium der werdenden Drüse sich vergrößert. Mit dem Lichtmikroskop wird beobachtet, daß die Zellansammlung Lumina von mehreren um Durchmesser zeigen. Der Zellhaufen dehnt sich ins umgebende Gewebe aus und entwickelt viele einfache Tubuli. Deren Lumina sind immer größer als der eines Kanals an der Epitheloberfläche. Die Zellen dieser Tubuli beginnen als erste in mucöse und seröse Zellen zu differenzieren. Die Entwicklung der Drüse beginnt bei der Ratte nach der Geburt (Smolich et al., 1979).

Schleimzellen

Morphologie

Die sekretorischen (mucöse) Tubuli der Ratte können 500 μm lang und 50- 70 μm breit sein. Sie sind mit zylindrischen Zellen ausgekleidet, welche 25-30 μm hoch und mit Sekretionsprodukten gefüllt sind (Meyrick et al., 1970). Der Kern ist gegen die Zellbasis abgeflacht. Der Golgiapparat befindet sich supranucleär und hat viele assoziierte Vakuolen und Vesikel. Der Rest der Zelle ist mit verschiedenen großen sekretorischen Granula vollgepackt, die eine mäßige Elektronendichte aufweisen. Der freie Rand der Zelle ist glatt und geschwollen.

b Seröse Zellen

Morphologie

Sekretorische (seröse) Tubuli tauchen am Ende der mucösen Tubuli auf, einzeln oder in Gruppen. Sie sind kurz, 50-80 μm lang und 50-70 μm breit. Seröse Zellen sind 20-30 μm groß und haben eine Pyramidenform; sie haben einen runden, basal liegenden Nucleus mit einem hervortretenden Nucleolus. Die Golgi-Zone liegt supranucleär und hat viele dilatierte Lamellen und assoziierte Vesikel. Im apikalen Zytoplasma gibt es viele dichtgepackte, sphärische, membranständige sekretorische Granula. Diese sind, entgegen der mucösen Zellgranula, meist von gleicher Größe und dehnen die Zelle nicht aus. Obgleich Granula oft in der Nähe des Lumens gefunden werden, können abgegebene Granula nur seltener als

in mucösen Tubuli angetroffen werden (Meyrick et al., 1970).

c Tracheobronchiale Sekretion

Die Sekretion des Respirationstraktes besteht aus Mucosubstanzen, die zum einen von den mucösen Drüsen, die in die Wand der Luftwege eingebettet sind und durch einen Ausführgang mit dem Lumen verbunden sind, und zum anderen von den serösen Epithelzellen und den Becherzellen gebildet werden. Es findet eine kontinuierliche Schleimsekretion auf der luminalen Oberfläche des tracheobronchialen Systems statt. Mucosubstanzen steuern die physikalischen Eigenschaften der Sekretion.

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Die Bedeutung der unterschiedlichen Verteilung von Becherzellen und Schleimdrüsen der verschiedenen Spezies ist ebenso unbekannt wie das Sekretionsvolumen. Bei der Ratte liegen die Schleimdrüsen dem cranialen Ende der Trachea zugeordnet. Goco (1963) untersucht Becherzellen und Schleimdrüsen von Ratte und Meerschweinchen. Er vergleicht Größe, Anzahl und Verteilungsmuster miteinander. Da die PAS-Reaktion als einzig angewandte histochemische Färbung durchgeführt wird, ist es nicht möglich, die Mukosubstanzen zu vergleichen oder zu klassifizieren. Eine umfassendere Untersuchung führt Korhonen (1969) durch, indem er vergleichsweise die Schleimzellen von Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen mit verschiedenen Färbungen untersucht.

Die vergleichende Anatomie der schleimsezernierenden Strukturen des Respirationstraktes bei den verschiedenen Spezies ist kaum beschrieben worden. Das vorhandene Wissen läßt vermuten, daß die Verteilung der Sekretionselemente stark variiert.

Schleimzusammensetzung

Wie anatomische Unterschiede in der Verteilung, so gibt es auch histochemische Unterschiede in der Schleimzusammensetzung bei den verschiedenen Spezies und sogar unterschiedliche Lokalisationen in den Luftwegen einer einzigen Spezies. So enthält der Tracheobronchialbaum der Maus Mucosubstanzen, die zur Neuramidaseaufnahme fähig sind (empfindlich sind), wohingegen bei der Ratte diese Form nur im Epithel der proximalen Luftwege vorkommt (Mc Carthy/Reid, 1964).

Biochemisch besteht die Sekretion zu 95% aus Wasser und zu je einem Prozent aus Protein, Kohlenhydrat und Lipiden (eingeschlossen der alveolare Surfactant), sowie aus anorganischem Material. Die Charakterisierung der tracheobronchialen Sekretion ist schwierig. Dies liegt an der Unerreichbarkeit der respiratorischen Mucosa, der normalerweise niedrigen Sekretionsmenge sowie an der Kontamination mit Sputum, Blut und Transsudat.

Die Anwendung der fiberoptischen Bronchoskopie und Spülung hat die Untersuchung von Zellen und Flüssigkeiten im tracheobronchialen System erleichtert (Takenaga et al., 1977). Die Hauptkomponenten der Proteine der Respirationsflüssigkeit sind Albumin, sekretorisches IgA, IgG und in Spuren eine Anzahl Proteine wie Lysozyme, Laktoferrin, al-Antitrypsin, Haptoglobin und Transferrin. Eine weitere wichtige Komponente ist der niedermolekulare Trypsin-Inhibitor (Hochstrasser et al., 1973).

Lysozyme werden in serösen Zellen, die neutrale Mucosubstanzen enthalten, in den laryngotrachealen Drüsen von Ratten und Mäusen gefunden. Weiterhin im Flimmerepithel, in Typ II Pneumozyten und in Zellen des trachealen und terminalen bronchialen Epithels (Spicer et al., 1977). Lysozyme werden auch in den sekretorischen Granula von serösen Zellen angetroffen.

Die Untersuchungstechniken schließen basische Färbungen, enzymatische Verdauung, Autoradiographie, Oxidationen, fluoreszierende Antikörpermethoden und chemische Modifizierung von Gewebe ein. Diese Techniken zur Identifizierung der Lokalisation von Mucosubstanzen wurden von Mc Carthy/Reid (1964) bei Maus und Ratte angewandt.

Die Mucosubstanzen des Respirationstraktes sind entweder sauer oder neutral. Saure Mucosubstanzen werden von Spicer et al. (1965) in sulfatierte und nicht sulfatierte Ester unterteilt. Es wird angenommen, daß neutrale Mucosubstanzen Vorläufer in der mucösen Sekretion sind. Die sauren Mucosubstanzen bestehen aus einem Polypeptidkern mit verzweigten Oligosaccharidketten, die Fructose enthalten.

Glucose ist in der Golgizone der sekretorischen Zellen gespeichert und in dieser Region in die Polypeptidkette eingebaut, die im ER gebildet wird. Das gesamte Molekül ist in die Sekretionsgranula des Golgiapparates eingebaut (Sturges/Reid, 1972). Es gibt ein gleiches Synthesemuster bei den serösen und mucösen Epithelzellen wie bei den Bronchialdrüsen, obwohl die Öffnung des apikalen Zytoplasmas der oberflächlichen Becherzellen nicht bei den Drüsen gefunden wird (Sturges/Reid, 1972).

Färbemethoden und Anfärbbarkeit

Zwei Färbemethoden bilden die Basis zur histochemischen Differenzierung von Mucosubstanzen im Epithel und in den Drüsenacini: Alcian-Blau (pH 2.6)-PAS und Alcian-Blau (pH 1.0)-PAS vor und nach Neuramidase. Nach einer Alcian-Blau (pH 2.6)-PAS-Färbung werden die blau angefärbten Zellen bei der Ratte als vor allem saure Mucosubstanzen enthaltend angesehen. Die rot Angefärbten enthalten vor allem neutrale Mucosubstanzen (Jones et al., 1973).

Lysozyme werden in serösen Zellen, die neutrale Mucosubstanzen enthalten, in den laryngotrachealen Drüsen von Ratten und Mäusen gefunden. Weiterhin im Flimmerepithel, in Typ II Pneumozyten und in Zellen des trachealen und terminalen bronchialen Epithels (Spicer et al., 1977). Lysozyme werden auch in den sekretorischen Granula von serösen Zellen angetroffen.

Ein weiterer Faktor, den es zu berücksichtigen gilt, ist der Östruszyklus. Alcian-Blau (pH 2.6)-PAS-Färbung des trachealen Epithels der Ratte unterscheidet 4 Typen von

schleimsezernierenden Zellen, von denen eine kleine PAS-positive Zelle am häufigsten vorkommt, welche die sekretorische Granula nur im Apexbereich enthält. Möglicherweise handelt es sich hierbei um die epitheliale seröse Zelle (Jones et al., 1973, Hayashi et al., 1977, Ratte). Es kommen bei weiblichen Ratten diese kleinen PAS-positiven Zellen häufiger als bei männlichen Ratten vor. Die Zellanzahl hängt bei der weiblichen Ratte zudem vom hormonell bedingten Östrus-Zyklus ab: es sind deutlich mehr Zellen im Proöstrus und Östrus als im Diöstrus vorhanden (Hayashi et al., 1977).

Nervale Steuerung

Sympathicus und Parasympathicus stimulieren die tracheale Ausschüttung von Schleim, wahrscheinlich vor allem aus den Drüsen.

Interpretation der Ergebnisse

Es ist nicht bekannt, warum es zwei Komponenten des schleimsezernierenden Apparates gibt (Yaeger, 1971). Die Trennung der beiden Sekretionen hat sich als problematisch erwiesen. Kenntnisse des Anteils an der gesamten respiratorischen Schleimsekretion von Becherzellen und Schleimdrüsen stammen von Reid (1960); er geht davon aus, daß die Schleimdrüsen allgemein ein Volumen haben, das 40 mal größer als das der Becherzellen ist. Dies führt somit zu der Annahme, daß das Sekretionsvolumen der Becherzellen relativ unwichtig im Verhältnis zu dem der Schleimdrüsen ist.

II. Bronchulus

Bronchiolen sind Luftwege von weniger als 1 mm Durchmesser. Sie werden in Bronchioli I., II. und III. Ordnung (Bronchioli terminales) unterteilt.

Die Tunica mucosa ist in zahlreiche Längsfalten gelegt. Die Innenauskleidung der Bronchioli I. und II. Ordnung besteht aus einschichtigem zylindrischem Flimmerepithel, die der Bronchioli II. Ordnung aus einschichtigem, isoprismatischem Epithel. Becherzellen sind gelegentlich in den Bronchioli I. und II. Ordnung zu finden und fehlen in den Bronchioli III. Ordnung. Die Anzahl der Flimmerzellen nimmt gegen die Bronchioli III. Ordnung ab.

Die Lamina epithelialis bildet zusammen mit der Tunica propria die Schleimhaut. Die Propria besteht aus lockerem Bindegewebe mit einer subepithelialen Schicht aus elastischen Fasern; sie enthält viele Lymphozyten. Das Hauptmerkmal der Bronchiolen ist die glatte Muskelschicht, die wie bei den Bronchien in schraubenförmigen Linien angeordnet ist.

Die Tunica submucosa besteht aus lockerem Bindegewebe; gelegentlich treten Schleimdrüsen in den Bronchiolen I. Ordnung auf. Die Submucosa geht ohne Demarkation in das lockere Bindegewebe der Adventitia über.

Knorpelplatten fehlen ganz, was als Charakteristikum für die Bronchiolen angesehen wird.

Gelegentlich werden in der Submucosa-Adventitia-Region Lymphknoten gefunden.

1. Die Bronchioli terminales et respiratorii

Die Bronchiolen werden nach Teilung zu Bronchioli terminales, aus denen durch Aufzweigung zwei, selten drei Bronchioli respiratorii (alveolares) entstehen.

Der Bronchulus respiratorius wird von einem einschichtigen kubischen Epithel meist ohne Kinozilien ausgekleidet. Einige der Endothelzellen haben eine vorgewölbte Oberfläche, die eine große Anzahl Mitochondrien enthält. Diese Zellen produzieren wahrscheinlich einen Teil des alveolaren Surfactant, um die alveolare Oberflächenspannung zu reduzieren.

Der Bronchulus respiratorius ist durch die Ausbildung von Alveolen in Form von unregelmäßigen Ausbuchtungen gekennzeichnet. Diese liegen an der Seite, die dem begleitenden Pulmonalarterienast gegenüberliegt.

Die glatte Muskulatur des Bronchialbaumes setzt sich auch auf die Bronchioli respiratorii fort und umfaßt mit einzelnen Muskelzellen die Basis der ausgebuchteten Alveolen.

Knopfförmige Verdickungen von freien Alveolarwänden werden entweder durch die Muskelzellen oder durch verstärkte elastische Faserzüge hervorgerufen.

Die Lamina propria und submucosa besteht aus lockerem Bindegewebe mit vielen Lymphozyten. Diese Schichten sind extrem dünn und mit spiralförmigen elastischen Fasern und glatten Muskelfasern verknüpft.

Unbewimperte sekretorische Bronchiolarzellen (Clara-Zellen)

Das Epithel der terminalen Bronchiolen ist hauptsächlich mit tiefergelegenen bewimperten und größeren unbewimperten Zellen besetzt. Fast alle der unbewimperten Zellen sind Clara-Zellen. Ebenso finden sich hier verstreut Bürsten- und K-Zellen, Leucozyten und vereinzelt Basalzellen. Clara-Zellen kommen in den Bronchiolen am häufigsten vor. Sie werden allerdings auch im Bereich des Hilus bei der Ratte (Jeffery/Reid, 1975) und wahrscheinlich in der Trachea der Maus (Hansell/Moretti, 1969) gefunden.

Die unbewimperten sekretorischen Bronchiolarzellen werden zuerst von Kölliker (1881) beschrieben. Die früheste detaillierte Studie stammt von Clara (1937), nach dem sie benannt wurden, obwohl die Bezeichnung unbewimperte sekretorische Bronchiolarzelle genauer ist. Licht- und elektronenmikroskopische Studien werden bei der Ratte von Jeffery/Reid (1975), Roth (1973), Kuhn (1976), Smith/Heath/Moosave (1974) und Fredericsson (1956) durchgeführt. Die Maus untersuchen Karrer (1956), Niden/Yamanda (1966), Azzopardi/Thurlbeck (1969) sowie Etherton et al. (1973). Die unbewimperten sekretorischen Bronchiolarzellen des Kaninchens beschreiben Kirsch (1958), Clara (1937) und Cutz/Lonen (1971).

Morphologie

Im Lichtmikroskop erscheinen die Clara-Zellen zylindrisch; sie haben einen tief eingestülpten zentralen Kern und ragen über die bewimperte Zelle hinaus. Die Zellspitze ist häufig von einem runden oder fingerförmigen Fortsatz gekrönt, einem großen vakuolenhaltigem Tropfen, dem manchmal ein

zweites oder drittes Tröpfchen mit klarem, meist transparentem Inhalt anhängt (Clara, 1937, Etherton et al., 1973). Im EM zeigt sich, daß diese "Zellkappe" glattes ER in einer membranständigen, amorphen, elektronendurchlässigen Matrix enthält (Smith/Heath/Moosave, 1974, 1976). Es wird vermutet, daß die Clara-Zellen eine apokrine Sekretionsform besitzen (Clara, 1937, Etherton et al., 1973), durch welche die apikale Kappe in die Bronchiole gepreßt wird, wo sie zerbricht und das Sekretionsprodukt abgibt (Smith et al., 1974). Jeffery et Reid sehen die Zellkappe als einen durch die Fixation bedingten Artefakt an. Kuhn et al. (1974) beschreiben sie als Zellschaden. Neuere Arbeiten bevorzugen die Theorie, daß die Sekretion auf dem Wege der Exozytose erfolgt. Diese unterschiedlichen Ansichten bestehen noch. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von Clara-Zellen zeigen eine charakteristische kuppelförmige und abgerundet glatte Spitze mit Ausnahme der Stellen, an denen sich Mikrovilli befinden (Marissay/Plopper/Dungworth, 1975).

Das apikale Zellzytoplasma enthält reichlich glattes ER. Die Mitochondrien in dieser Region sind meist kugelförmig (sphärisch). Ungewöhnlich ist, daß sie eigentlich keine Cristae, jedoch eine blasse Matrix besitzen. Unregelmäßige, elektronendichte, homogene, membranständige Einschlüsse, die vor allem Proteineinschlüsse neben Lipiden beinhalten, werden im apikalen Zytoplasma gefunden. Außerdem können dort einige wenige osmophile Myelinstrukturen und Peroxisomen gesehen werden. Der Kern liegt zusammen mit dem prominenten Golgi-Apparat, reichlich glattem ER, vielen

Mitochondrien und rauhem ER zentral in der Zelle. Zahlreiche Mitochondrien, viele davon von normaler Struktur, und einige wenige elektronendichte, membranständige Einschlüsse, von denen einige Lysosomen sind, können im basalen Zytoplasma gefunden werden.

Unbewimperte sekretorische Bronchiolarzellen liegen in der Basalmembran, die das Bindegewebe des Bronchialwalls bedeckt; ihre lateralen Zellränder sind durch komplexe Verzahnungen charakterisiert, durch "tight junctions" oder Desmosomen, welche die Clara-Zellen mit der Plasmamembran benachbarter Epithelzellen verbindet. (Etherton et al., 1973, Maus, Cutz et al., 1971, Smith et al., 1974, Greenberg et al., 1975). Es gibt bei den verschiedenen Spezies Unterschiede in der Feinstruktur; beide, unregelmäßig runde sowie stabförmig sekretorische Granula werden im apikalen Zytoplasma bei der Ratte gefunden, was bei den anderen Spezies nicht beobachtet werden konnte (Kuhn et al., 1974, Kuhn, 1976).

Plopper et al. (1980) nutzen zwei morphologische Charakteristika, um die Clara-Zellen zu definieren: das reichlich vorhandene agranuläre ER und die zahlreichen membranständigen ovoiden Granula. Lungenschnitte von Ratte, Hamster, Meerschweinchen und Kaninchen werden im EM betrachtet. Dabei wird beobachtet, daß das unbewimperte bronchioläre Epithel aller vier Spezies ovoide Granula und reichlich agranuläres ER enthält. Die höchste Zahl an Granula tritt in der Rattenlunge auf (11,1 +/- 8,8 pro Zelle), die geringste beim Hamster (4,4 +/- 5,2 pro Zelle, s. Tabelle). Die Granula sind beim Hamster am größten (0,72 +/- 0,25 µm) und um

0,44 μm oder weniger groß bei den anderen Spezies. Die Granula sind von gleicher Elektronendichte, mit Ausnahme des Meerschweinchens. Reichlich agranuläres ER wird in der gesamten Zelle beim Hamster gefunden, bei den anderen Spezies nur in der apikalen Region. Große, sphärische Mitochondrien mit wenigen Christae finden die Autoren bei Maus, Kaninchen und Meerschweinchen (Plopper et al., 1980).

Färbemethoden und Anfärbbarkeit

Unbewimperte sekretorische Bronchiolarzellen werden mit "Luxol fast blue" (Azzopardi, 1969, Cutz et al., 1971, Roth, 1973) angefärbt. Mit dieser Färbemethode sind Lipoproteine darstellbar (Pearse, 1972). Weitere Färbungen sind "Bakers acid hematin", eine Phospholipidfärbung (Cutz et al., 1971, Niden, 1967). Extraktion mit Chloroform-Methanol, das 97% der Gewebsphospholipide löst, verändert das Erscheinungsbild der sekretorischen Granula nicht (Cutz et al., 1971, Askin/Kuhn, 1971). Die genannten Färbemethoden stellen Mitochondrien und glattes ER dar (Wang et al., 1971, Maus). Saure Mucosubstanzen werden in der Zelle nicht gefunden, so daß die "mucicarmin und alcian blue" Färbungen negativ ausfallen (Cutz et al., 1971).

Über die PAS-Reaktion gibt es unterschiedliche Auffassungen. Im Allgemeinen ist sie negativ (Kuhn et al., 1974, Azzopardi, 1969, Niden et al., 1967), da einige Diastase(Amylase)-resistente, PAS-positive Granula in einigen Clara-Zellen gefunden werden (Cutz et al., 1971, Roth, 1973,

Fredricsson, 1956, Klika/Petrik, 1965). Die kontroversen Ansichten über die PAS-Reaktion von Clara-Zellen können zum Teil durch Spezies-, Fixations- und Einbettungsverfahrensunterschiede (Cutz et al., 1971) erklärt werden. Weiterhin durch einen Spezifitätsmangel der PAS-Färbung, die davon abhängt, ob Schiff's Reagenz oder Silbersalze verwendet werden, denn es werden nicht nur Mucosubstanzen, sondern auch Polysaccharide, Phospholipide und Lipoproteine dargestellt (Pearse, 1972). Somit kann eine PAS-positive Reaktion bei Clara-Zellen nicht als Indikator für die Anwesenheit von Mucosubstanzen angesehen werden.

Histochemische Eigenschaften und Funktion

Unbewimperte sekretorische Bronchiolarzellen haben einen sehr aktiven Metabolismus, der in ihren histochemischen Fähigkeiten begründet ist. Histochemische Untersuchungen von energieproduzierenden Enzymsystemen (Azzopardi et al., 1969, Etherton et al., 1973, Maus) unterstützen die Hypothese, daß die oxidative Phosphorylierung nicht die Hauptquelle von Adenosintriphosphat in der Clara-Zelle ist und daß alternative Wege wichtiger sind (Etherton, 1973, Maus). Saure Phosphataseaktivität wird in der Golgi-Zone und den Lysosomen nachgewiesen (Klika et al., 1965, Petrik, 1971), sowie in Spuren in der Peripherie sekretorischer Granula (Achterrath, 1975, Kuhn/Callaway, 1975). Unspezifische Esterase (Klika et al., 1965) und alkalische Phosphate werden in der apikalen Plasmamembran identifiziert (Fredricsson, 1956, Ratte, Kuhn et al., 1975). Peroxidasen werden in kleinen, elektronendichten zytoplasmatischen Einschlüssen gefunden (nicht die sekretorischen Einschlüsse)

(Petrik, 1971, Maus). Von diesen wird angenommen, daß es sich um Peroxisomen handelt (De Duve/Baudhin, 1966, Beard/Novikoff, 1969, De Duve, 1973), welche die oxidierten Pyridinnucleotide für die ATP-Synthese versorgen. Achterrath/Blümcke (1975) finden Peroxisomen unregelmäßig in Clara-Zellen verteilt und häufig in der Nachbarschaft von Myelinstrukturen. Dies läßt sie vermuten, daß die Peroxisomen bei der Prevention von Lipidperoxidation in der Zelle eine Rolle spielen.

Bei den Autoren herrscht Einigkeit darüber, daß die Clara-Zellen eine sekretorische Funktion haben. Diese Funktion ist durch das histochemische Profil und die zahlreichen Mitochondrien gegeben, sowie durch das umfangreiche glatte ER und die Golgi-Zone, beides Orte von Ansammlungen sekretorischer Granula und deren Ausschüttung (Kuhn et al., 1974, Smith et al., 1974, Petrik/Collet, 1974, Maus). Ebenso herrscht Übereinstimmung in Bezug auf die allgemeine Natur der Sekretion, die nicht mucös ist, jedoch möglicherweise aus Lipoproteinen besteht (Azzopardi et al., 1969, Cutz et al., 1971). Die genaue Identität jegliches "Lipoprotein"-Produktes, seine Funktion und vor allem seine Beziehung zum pulmonalen Surfactant, sind Gegenstand großer Kontroversen. Etherton/Conning (1971) beschreiben, daß Clara-Zellen der Maus Palmitat schneller als alle anderen Zell-Typen metabolisieren. Sie zeigen in einer späteren Studie, daß diese Zellen gekennzeichneter Palmitat aufnehmen, diese Vorstufen in Fettsäuren umbauen und das fertige Produkt, das sie als Dipalmitoyllecithin ansehen, innerhalb von drei Minuten

sezernieren können (Etherton et al., 1973, Fletcher et al., 1972, Maus). In dem Glauben, daß Clara-Zellen für eine schnelle Synthese und die Sekretion großer Mengen Palmitoyllecithin spezialisiert sind, ein Prozeß, der spezielle metabolische Wege und einen wirksamen Sekretionsmechanismus erfordert, wird den ungewöhnlichen Mitochondrien, die im apikalen Zytoplasma gefunden wurden, große Aufmerksamkeit geschenkt (Etherton et al., 1973). Tompropoulos (1964) zeigt, daß Lungenmitochondrien der wahrscheinliche subzelluläre Ort der langkettigen Fettsäuresynthese, bzw. der Verlängerung von vorgefertigten Fettsäuren ist. Es wird angenommen, daß die Mitochondrien der unbewimperten sekretorischen Bronchiolarzellen fähig sind, Lipide zu produzieren, da sie wenige cristae besitzen und deswegen vermutlich nicht an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt sind (Etherton et al., 1973).

Das apikale glatte ER wird als der Ort der letzten Phase der Dipalmitoylsynthese angesehen (Etherton et al., 1973), da in der Rattenleber diese Prozesse von extramitochondrialen mikrosomalen Enzymsystemen abhängig zu sein scheinen, wie sie im ER gefunden werden (Kenndey, 1961).

Typ II Pneumozyten nehmen gekennzeichnetes Palmitat und Acetat selektiv auf, während andere Lungenzellen, die Clara-Zellen eingeschlossen, eine weit niedrigere Aufnahme zeigen (Darrah/Hedley-White, 1973).

Tabelle 1

Vergleich ultrastruktureller Charakteristika von unbewimperten bronchialen Epithelzellen (Clara-Zellen)
bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus

Spezies	Agranuläres Endoplasmatisches Retikulum (ER)	Ovoide sekretorische Granula	Zytoplasmatisches Glycogen	Große Mitochondrien	Laterale Zytoplasma- ausdehnungen
Ratte	+ a)	+	-	-	+
Kaninchen	+	+	+/-	+/-	+
Meerschweinchen	+	+	-	+/-	+
Maus	+	+	-	+	+

a) += reichlich vorhanden

+/- = unterschiedlich

- = nicht vorhanden

nach Plopper et al., 1980

Tabelle 2

Speziesabhängige Unterschiede in Länge und Breite der unbewimperten bronchialen Epithelzellen
(Clara-Zellen)

Spezies	Zellanzahl	Länge (µm)	Breite (µm)
Ratte	31	8,9 +/- 3,1 (3,6 - 14,4) a)	8,3 +/- 1,7
Kaninchen	30	6,5 +/- 1,9 (3,2 - 10,3)	10,2 +/- 2,5 (6,4 - 16,4)
Meerschweinchen	33	7,6 +/- 1,5 (4,6 - 10,4)	7,1 +/- 2,5 (2,9 - 13,1)
Maus	32	9,0 +/- 2,0 (5,3 - 13,9)	7,1 +/- 2,1 (2,4 - 11,3)

a) Schwankungsbreite in Klammern

Tabelle 3

Speziesabhängige Unterschiede bei Clara-Zellen (in Prozent) im bronchialen Epithel

Spezies	Anzahl ausgewerteter Luftwege	Zellanzahl in Prozent
Ratte	57	59,1 +/- 9,7
Kaninchen	24	66,2 +/- 10,1
Meerschweinchen	10	72,9 +/- 7,5
Maus	20	67,2 +/- 6,2

nach Plopper et al., 1980

Tabelle 4

Speziesabhängige Größe und Häufigkeit der ovoiden Granula in Clara-Zellen

Spezies	Anzahl der Granula	Granulagröße (µm)	Anzahl der Granula/Zellen
Ratte	427	0,44 +/- 0,13 (0,17 - 0,80) ^{a)}	11,1 +/- 8,8 (0 - 34)
Kaninchen	182	0,40 +/- 0,14 (0,22 - 0,66)	8,5 +/- 5,4 (0 - 21)
Meerschweinchen	225	0,35 +/- 0,10 (0,12 - 0,58)	7,1 +/- 8,6 (0 - 27)
Maus	258	0,41 +/- 0,13 (0,17 - 0,80)	8,0 +/- 6,5 (0 - 24)

a) Schwankungsbreite in Klammern

nach Plopper et al., 1980

Die Hypothese, daß die unbewimperten sekretorischen Bronchiolarzellen die Quelle des pulmonalen Surfactant sind, wurde in den vergangenen Jahren häufig kritisiert. Es gibt jedoch keinen Zweifel darüber, daß Niden's (1967) Beobachtungen ein großes Interesse an der Funktion dieses Zell-Typs hervorgerufen haben. Petrik/Collet (1975) führen eine autoradiographische Elektronenmikroskop-Studie über die Inkorporation von "tritiated" Cholin, Acetat, Leucin und Galaktose in Clara-Zellen der Mäuselunge durch. Cholin, eine spezifischere Vorstufe von Lecithin als Palmitat (und somit auch von Dipalmitoyllecithin, der wichtigsten tensioaktiven Komponente des Surfactant), wird nicht in die Clara-Zellen aufgenommen. Azetat wird inkorporiert, zum Teil metabolisiert und erscheint als Cholesterol in den sekretorischen Granula. Cholesterol ist Bestandteil der Lipidfraktion des Surfactant. Leucin wird in Proteinen, in den sekretorischen Granula und in Zellorganellen gefunden. Galactose erscheint ebenso in den sekretorischen Granula, vermutlich als Glycoprotein. In einer früheren Studie über die Inkorporation von "tritiated" Cholin, Leucin und Galaktose in der Mäuselunge wird herausgefunden, daß Cholin schnell in die lamellären Körperchen der Typ II Pneumozyten aufgenommen wird. Die anderen beiden Vorstufen werden in geringerem Maß inkorporiert. Intraalveoläre Myelinstrukturen, wahrscheinlich Surfactant, werden zwei Stunden nach Injektion der drei Vorstufen vorgefunden (Chevalier/Collet, 1972). Daraus wird geschlossen, daß die unbewimperten sekretorischen Bronchiolarzellen nicht die tensioaktive Fraktion des Alveolar-endothels synthetisiert (Petrik et al., 1974, Maus). Da

jedoch das Alveolarendothel aus einer relativ dicken basalen Hypophase und einer "Ein-Molekül-Dicken" Oberfläche von tensioaktivem Material besteht, ist es möglich, daß die Clara-Zellen an der Bildung der Hypophase, und die Typ-II Pneumozyten ebenso an der Hypophase wie an der Synthese des Oberflächenfilms beteiligt sind (Petrik et al., 1974, Maus).

Falls dies so ist, könnten die Clara-Zellen eine solche Rolle ebenfalls in den Bronchiolen spielen. Es ist bekannt, daß die Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilmes in den Bronchiolen der des Alveolarendothels gleicht. Daraus könnte gefolgert werden, daß der Surfactant die Bronchiolen ebenso wie die Alveolen auskleidet und beide gegen Druckschwankungen stabilisiert (Macklem/Proctor/Hogg, 1970). Im Rasterelektronenmikroskop wird ein extrazellulärer amorpher Flüssigkeitsfilm dargestellt, der die bronchialen Flimmerzellen bedeckt. Daraus wird gefolgert, daß dies der Bronchialsurfactant sei (Gil/Weibel, 1971). Ein solcher bedeckender Film wird auch im Rasterelektronenmikroskop von Nowell/Tyler (1971) und Ebert/Terracio (1976) beobachtet. Dieser Film wird von einer Chloroform-Methanol-Extraktion nicht beeinträchtigt (Ebert et al., 1975). Die Proteine in den sekretorischen Granula der Clara-Zellen scheinen einen Teil des Flüssigkeitsfilmes auszumachen (Ebert/Kronenberg/Terracio, 1976).

In einer Studie über Naphtalin-induzierte bronchiale Läsionen in der Mäuselunge zeigt sich, daß der Zerstörung und Abschilferung von Clara-Zellen kurz darauf Schädigungen mit ballonartigen Dilatationen der Zilien von Flimmerzellen

folgen (Mahvi/Bank/Harlay, 1977). Die Flimmerzellen finden im Verlauf der Regeneration der unbewimperten sekretorischen Bronchiolarzellen zu ihrem normalen Erscheinungsbild zurück. Eine Erklärung für die Zilienabnormität ist, daß sie das Ergebnis einer erhöhten Sekretionsviskosität bei Abwesenheit der Clara-Zell-Funktion sei. Mahvi et al., (1977) verweisen ebenso darauf, daß die Clara-Zellen normalerweise eine merokrine Sekretion hätten, daß unter Stresseinwirkung aber eine Dekapitation stattfinden könne. Dies wird auch durch die Stimulation einer Hypoxie induziert (Smith et al., 1974).

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß die Clara-Zellen eine Art von oberflächenaktivem Film in den Bronchiolen liefern, der an der Hypophase in den Alveolen mitwirkt, bzw. daß sie ein wässriges Medium für die Zilien in den Bronchiolen liefern, daß dem gleicht, in dem der Schleim in größere Luftwege befördert wird.

III Ductus alveolaris und die Alveolarsäckchen

An die Bronchioli respiratorii schließen sich die, auch als Atrium bezeichneten, Alveolargänge (Ductus alveolares) an. Diese Gänge sind beim Kaninchen verhältnismäßig kürzer als bei den drei anderen Nagern. Aus ihnen gehen die Alveolarsäckchen hervor, bzw. münden viele Alveolen in sie ein. Die Alveolarsäckchen haben eine große, zentrale, sackförmige Struktur, in die angrenzende Alveolen eirmünden. Die Auskleidung der Ductus alveolares entspricht der der

respiratorischen Bronchiole. Das Epithel ist einschichtig und isoprismatisch. Die Öffnungen in die Alveolarsäckchen und Alveolen sind von glatten Muskelzellen und elastischen Fasern umgeben.

IV Alveolen

1 Allgemeine Betrachtung der Alveolen

Alveolen sind polyedrische Lufträume, die in enger Beziehung zu Blutgefäßen stehen.

Im lichtmikroskopischen Präparat erkennt man polygonale, zum Teil granulierte und vakuolisierte Zellen eines einschichtigen, von einer Basalmembran unterlagerten platten Alveolarepithels. Die Basalmembran weist kollagene Anteile auf; die epitheliale Komponente ist kompakt darstellbar, während die endotheliale Komponente eher fibrillär ist (Vacarro/Brady, 1981, Ratte, Kuttan et al., 1981, Zibrak et al., 1985, Ratte). Die Nischenzellen liegen in den Nischen (Nischenzellen) eines dichten Kapillarnetzes. Sie bedecken mit membranartigen Fortsätzen (kernlose Platten) die alveolerwärts gerichtete Fläche der Blutkapillaren.

Als zweiter Zelltyp ist der Alveolarphagozyt zu nennen, der sich ebenfalls in die Kapillarnischen erstreckt. Es wird davon ausgegangen, daß es sich bei diesem Zelltyp nicht um abgestoßene Alveolarepithelien handelt, sondern um ausgewanderte mesenchymale Wanderzellen (Makrophagen), da diese Zellen in der Gewebekultur eine stark amöboide Beweglichkeit zeigen. Diese Makrophagen oder granulierte Staubzellen phagozytieren Staub- und andere Schmutzteilchen sowie

Bakterien aus der Alveolarluft. Sie können sich im interstitiellen Bindegewebe und im oberflächlichen Lungengewebe ansiedeln oder gelangen über die Lymphbahnen zu den Lymphfollikeln. Wahrscheinlich handelt es sich um Monozyten aus der Blutbahn.

Bedeutung kommt diesen Makrophagen als Herzfehlerzellen zu: bei Kapillarblutungen infolge Stauungen im kleinen Kreislauf bilden sich nach Hämoglobinaufnahme Hämosiderin, gelangen in die Alveolarlichtung, können über das Bronchialsystem durch den körperauswärts gerichteten Flimmerstrom abtransportiert und ausgehustet werden.

Die Kapillaren stellen scheinbar selbst teilweise die Wand der halbkugeligen Alveole dar. Der Alveolarwanddurchmesser beträgt beim Mensch zwischen 0,15 mm und 0,6 mm. Die Alveolarwand von Ratte, Maus, Kaninchen und Meerschweinchen ist verhältnismäßig dicker als beim Menschen. Zum Teil ist diese Verdickung nur eine scheinbare, da der Durchmesser der Kapillaren im Verhältnis zum Alveolardurchmesser dicker ist. Zum Teil ist die Verdickung aber auch dadurch bedingt, daß in die Alveolarwand der Nager zahlreiche lymphoide und lymphozytäre Zelleneingelagert sind. Das Alveolargewebe einer normalen Ratte von etwa 363 g Gewicht hat eine Gesamtoberfläche von etwa 4.000 cm^2 (Crapo et al., 1980). Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen können die weiter unten beschriebenen Zelltypen in der Alveolarwand differenziert werden.

Zur Wand der Alveole gehört ein dichtes Netzwerk elastischer und kollagener Fasern, vom Typ IV und V, das die Alveole umgibt und die Dehnung des Lungenbläschens

reversibel macht (Zibrak et al., 1985). Argyrophile Gitterfasern können vorhanden sein. Die elastischen Fasern verstärken sich im Bereich der Alveolen und entwickeln zusammen mit einzelnen glatten Muskelzellen typische Faserlinge (Basalringe). Die für die Weite der Alveoleneingänge und der Ductus alveolares regulatorisch tätigen Muskelzellen stehen mit dem elastischen Fasernetz in Verbindung und sind als Fortsetzung der Muskelbündel in der Bronchialwand anzusehen.

Funktion

Die funktionelle Bedeutung der im Alveolarbereich vorhandenen glatten Muskelzellen ist mittels ihrer Kontraktionsfähigkeit in einer Austreibung der CO_2 -haltigen Alveolarluft zu sehen (Expiration). Dagegen verhindert das elastische Fasernetz eine Überdehnung der Lungenbläschen und führt die Alveolenweite nach Dehnung in den ursprünglichen Zustand zurück. Zwischen den genannten Faser- und Zellanteilen tauchen auch vereinzelt fibrozyten- und lymphozytenähnliche Zellen auf.

Bronchialbaum und Alveolensystem sind somit in ein aus elastischen Fasern, kollagenen Anteilen und glatten Muskelzellen bestehendes Gerüst eingebaut.

2. Spezielle Betrachtung der Alveolen

Das Alveolarepithel besteht hauptsächlich aus zwei Zelltypen: Den Alveolarepithelzellen Typ I (Deckzellen, Pneumozyt I), den Alveolarepithelzellen Typ II (Nischenzellen, Pneumozyt II) sowie einem dritten Zelltyp, der von Weibel

(1979) als alveoläre Bürstenzelle, von Williams (1981) als Zelle mit Zwischenzellcharakter beschrieben wird. Weiterhin ist ein wahrscheinlich von Monozyten abstammender Alveolarphagozyt zu finden. Die Struktur der Alveolenwände entspricht der anderer Säugetiere. Der durchschnittliche Alveolendurchmesser der Ratte beträgt $70,2 \pm 6,6 \mu\text{m}$ (Tenny/Remmers, 1963).

a Alveolarepithelzelle Typ I (Deckzelle, Pneumoyt I)

Williams (1981, Ratte) bezeichnet diesen Zelltyp auch als membranösen Pneumozyten, Weibel (1973) und Andrews (1981) als squamösen Pneumozyten.

Häufigkeit und Verteilungsmuster

Die Alveolarepithelzelle Typ I stelle 7,5 % der Zellpopulation des Lungenparenchyms bei der Ratte (Haies/Gil/ Weibel, 1981). Die Deckzelle besitzt das größte Zellvolumen ($915 \mu\text{m}^3$), ebenso die größte Lumenoberfläche ($4,518 \mu^2$), die 97,5 % der Alveolaroberfläche bedeckt. Diese Werte gelten für die Ratte (Haies et al., 1981).

Morphologie

Die Typ I Pneumozyten der Ratte sind extrem flach, mit dunklem, runden Kern. Das Zytoplasma ist sehr dünn (etwa $0,2 \mu$) und ist im Lichtmikroskop oft nicht darzustellen (Weibel, 1979). Die polygonalen Pneumozyten ragen mit ihren kernhaltigen Abschnitten in die Alveolenlichtung und bilden mit ihren übrigen, flächenhaft ausgebreiteten zahlreichen Pinozytosevesikel enthaltenden Zytoplasma ein geschlossenes

Alveolenepithel, das von einer Lamina epithelialis unterlagert wird.

Perinukleär liegen im Zytoplasma die meisten, spärlich vorhandenen kleinen Mitochondrien, der Golgiapparat und verstreut Zisternen des rauhen ER. Die Matrix der Mitochondrien enthält eine geringe Menge intramitochondrialer Granula und gelegentlich konzentrische membranöse Lamellen. Die Mikrovesikel liegen an der apikalen und basalen Oberfläche und enthalten eine Substanz von mäßiger Elektrodendichte. Dies gilt für die Ratte.

Die Typ I Pneumozyten sind durch reduzierte Perikaria und weit ausgedehnte, spitz zulaufende Fortsätze gekennzeichnet, die durch ebensolche Fortsätze der Kapillarendothelzellen Basis an Basis angeordnet sind. Die Basalregionen von Epithel und Endothel sind infrequent miteinander verzahnt (Williams, 1981). Die Zytoplasmafortsätze können sich über 50 µm und mehr vom Kern entfernen (Weibel, 1973).

Die Alveolarepithelzelle Typ I der Nager bildet mit ihren Verzahnungen die eigentliche Alveolaroberfläche. Sie wird häufig als "kleine Epithelzelle" bezeichnet, was sich daraus ergibt, daß sie im histologischen Schnitt kleiner erscheint als sie ist, da ihre Ausläufer nicht in ihrer Gesamtlänge dargestellt werden (Weibel, 1973). Schon Köl liker (1890) nimmt an, daß dieser Zelltyp der größte der drei Zellarten in der Alveolarwand ist, was durch Untersuchungen von Haies et al. (1981) bestätigt wird.

b Alveolarepithelzelle Typ II (Nischenzelle
Pneumozyt II)

Häufigkeit und Verteilungsmuster (Ratte)

Lungenvolumen/cm³ : 10,6 +/- 0,4

Totale Alveolaroberfläche, cm² : 4,000 +/- 260

% Oberfläche von AEP II Zellen bedeckt: 4%

Anzahl AEP Zellen (x 106) : 126 +/- 8

Totalvolumen AEP Zellen, cm³ : 0,053 +/- 0,009

Durchschnittl. Volumen v. AEP Zellen, µm³ : 440 +/- 80

Totalvolumen Lamelläre

Körperchen/Lunge, mm³ : 6,8 +/- 1,4

Durchschnittl. Volumen von Lamellären

Körperchen/AEP Zelle, µm³ : 58 +/- 13

Totalanzahl Lamellärer Körperchen/Lunge (x 10⁹) : 18 +/- 3

Durchschnittl. Anzahl IK/AEP Zelle: 150 +/- 30

Durchschnittl. Volumen jedes IK, µm³ : 0,41 +/- 0,035

(Young et al., 1981).

Morphologie

Allgemein ist der Pneumozyt Typ II von rundlicher, gelegentlich isoprismatischer bzw. kubischer Gestalt (Weibel, 1973). Die Zelle hat keine spitz zulaufenden zytoplasmatische Fortsätze. An ihrer luminalen Oberfläche jedoch hat sie unregelmäßige Ausläufer und ist mit zahlreichen, kurzen Mikrovilli besetzt (Weibel, 1973, Andrews, 1981). Der Pneumozyt II ist reich an Zellorganellen. Die Mitochondrien sind verhältnismäßig langgezogen. Multivesikuläre Körperchen, die winzige klare Vesikel enthalten, treten auf;

ähnliche Vesikel kommen frei auch im Zytoplasma, meist mit dem Golgiapparat assoziiert, vor (Andrews, 1981).

Die Mitochondrien besitzen dichte, intramitochondriale Granula im Matrixmaterial. Oft enthalten sie konzentrische Membranakkumulationen oder membranöse Windungen (Williams, 1981). Einige Mitochondrien beinhalten eine kleine Anzahl Membrane, die in konzentrischen Zirkeln angeordnet sind; diese Mitochondrien scheinen mit einer großen Masse lamellierten Materials zusammenzuhängen. Stränge, die mit der Windung in Verbindung stehen, können ins umgebende Mitochondrium ziehen. Die Cristae des Mitochondriums sind durch die Membranmasse verdrängt. Weiterhin sind ein gutentwickeltes glattes und granuläres ER mit vielen Ribosomen und ein Golgiapparat zu finden. Die GER Zisternen haben einen relativ dichten, flockigen Inhalt.

Histochemische Eigenschaften und Funktion

Der relative Reichtum an Organellen schreibt diesem Zelltyp die Hauptrolle im Lungenmetabolismus zu. Dies wird durch einen vergleichsweise hohen Gehalt an oxidativen Enzymen bewiesen (Tyler et al., 1955, Ratte, 1965, Said, 1968). Das Hauptmerkmal der Alveolarepithelzelle Typ II ist das Vorhandensein von charakteristischen Granula, die von einer Membran begrenzt sind und stark osmophiles Material enthalten, welches in Form von membranständigen Lamellen gespeichert ist. Dieses Material wird als Phospholipid angesehen, und es gibt Behauptungen, daß es sich um Dipalmitoyl-Lecithin handeln könnte, der am stärksten aktiven Komponente des Surfactant-Systems. Diese Behauptungen stützen sich auf

zufällige Beweise, denn es ist noch nicht gelungen, befriedigende subzelluläre Fraktionen dieser Granula zu erhalten und zu analysieren (Weibel, 1973).

Das osmophile Material ist häufig in Form irregulärer Lamellen unterschiedlicher Dicke, in flachen oder gebogenen parallelen Schichten oder konzentrisch angeordnet. Die Lamellen bestehen aus mehreren Schichten osmophiler Ringe, die allgemein in Abständen von $40 - 50 \text{ \AA}$ liegen; dies ist das Muster von verdichteten Phospholipidmizellen, die in wässrigem Medium fixiert wurden (Stoeckenius, 1962).

Williams (1982) dagegen beschreibt die Lamellen bei der Ratte als gleich stark mit einer Dicke von $100 \text{ \AA}$.

Die unregelmäßige Anordnung der Lamellen ist ein Artefakt der Gewebepreparation. Ebenso können die Granula im EM leer erscheinen, was an nicht optimal fixierten Lungen vorkommt. Werden unfixierte Rattenlungen mit der Gefrierschnitt-Methode präpariert, so erscheinen die Lamellen gleichmäßig im Abstand von etwa $50 \text{ \AA}$ angeordnet und der Lamellenkomplex füllt den Raum ohne Lücken aus (Belton et al., 1971, Gil et al., 1971). Eine sorgfältige Analyse dieser Organellen, die auch Zytosomen genannt werden, zeigen optimal fixierte Präparate, die eine extrem gleichmäßige Struktur aufweisen (Gil et al., 1971, Williams, 1982, Ratte). Sie erscheinen meist eiförmig mit einem stumpfen und einem spitzen Ende. Die Lamellen sind parallel zur stumpfen Seite angeordnet und folglich gekrümmt; ihr Kamm erreicht die Lateralfläche der Organelle in einem rechten Winkel (Belton et al., 1971, Andrews, 1981, Ratte, Williams, 1982, Ratte).

An der Spitze findet sich unlamelliertes dichtes Material, das gelegentlich ein paar Vesikel enthalten kann. Einige der osmophilen Körperchen zeigen an ihrer apikalen Oberfläche Verdickungen und enthalten Membranakkumulationen in Form von Myelinstrukturen (Andrews, 1981).

Glycogen-enhaltende zytoplasmatische Regionen, die von einer glatten Membran umgeben sind, werden im Pneumozyt Typ II gefunden; diese Orte sind gewöhnlich durch doppelte Schichten einer aranalären Membran umgeben. Ebenso kommen komplexe Körperchen, die von einzelnen Membranen umgeben sind, im Zytoplasma vor (Andrews, 1981). Diese Komplexe werden als Autolysosomen angesehen (Williams, 1979). Sie umfassen membranständige Regionen von niedriger Elektronendichte, in die Glykogen eingelagert ist (Andrews, 1981). Die membranständigen Regionen enthalten auch winzige elektronen-helle Vesikel. Außerdem enthalten die Autolysosomen lamellierte Areale, die dem Inhalt der osmophilen lamellierten Körperchen ähneln: diese geschichteten Membrane sind offensichtlich als Equivalent der Myelinstrukturen anzusehen, die charakteristische Einschlüsse der Autolysosomen darstellen (Hatasa et al., 1965, Maus, Sorokin, 1966, Vatte et al., 1968, Goldenberg et al., 1969, Andrews, 1981, Ratte, Williams, 1982, Ratte).

Durch die reguläre Gestalt und Struktur der Zytosomen bedingt wird die Ansicht bevorzugt, daß sie keine Abbauprodukte von phagozytiertem Surfactant-Material sind, sondern Vorstufen des Materials, das in den Typ II Zellen gebildet wird. Die Zelle hat somit sekretorische Funktion.

Diese Auffassung wird von den meisten Autoren geteilt. Sie wird unterstützt durch autoradiographische Untersuchungen an der Ratte, die zeigen, daß "tritiated Palmitat", welches in den Blutstrom injiziert wurde, sofort in Typ II Zellen akkumuliert wird (Buckingham et al., 1962, 1966, Faulkner, 1969, Askin, 1971, Chevalier et al., 1972, Maus).

Interpretation der Ergebnisse

Die gegenseitige Meinung, daß diese Granula Phagolysosomen sind, wird vor allem auf zytochemische Demonstrationen von sauren Phosphaten und andere Hydrolasen in diesen Organellen gestützt (Czopek, 1962, Sorokin, 1967, Vatte et al., 1968, Corrin, 1968, Goldfischer et al., 1968, Kaninchen, Kikkawa et al., 1968, Kaninchen).

Andere, z.T. neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß die Aktivität dieser Enzyme viel weniger intensiv als die der Makrophagen ist (Goldfischer et al., 1968, Kaninchen, Barlett, 1970, Ratte, Williams, 1982).

Es ist interessant, daß diese Zytosomen sich aus den multivesikulären Körperchen zu entwickeln scheinen, die dem lysosomalen System zugeordnet sind (Sorokin, 1967). Frühere Behauptungen, daß sie transformierte Mitochondrien seien (Klaus et al., 1961), basierten auf einer Fehlinterpretation von Daten, die aus subzellulären Fraktionen erhalten wurden; diese Ansicht ist nicht länger aufrechtzuerhalten (Weibel, 1973).

Eine Beziehung von lamellärer Granula zum Surfactant-System wird auch durch die Beobachtung vermutet, daß ihr erstes Erscheinen in fetalen Rattenlungen mit dem Beginn der Pro-

duktion von Dipalmitoyl-Lecithin zusammenfällt, sowie mit der Reduktion der Oberflächenspannung in Lungenextrakten von Ratten (Campiche, 1960, Balis et al., 1964, Scarpelli, 1968). Williams (1982) vermutet eine Funktion der lamellären Körperchen als Vorstufen von tubulärem Myelin. Lamelläre Körperchen und tubuläres Myelin werden beide als Anteile des pulmonalen Surfactant angesehen (Sanders et al., 1980, Williams, 1982, Spalding, 1983, Kaninchen).

c Typ III Zelle (Bürstenzelle)

1968 entdecken Meyrick/Reid einen dritten Zelltyp im Alveolarepithel der Nager. Dieser kommt nur sehr spärlich vor. Weibel (1973) findet nur etwa ein Dutzend dieser Zellen in reichlich vorhandenem Material kleiner Säugetiere.

Morphologie

Die Form dieser Zelle ist mit einer stumpfen Pyramide vergleichbar. Die Basis befindet sich auf der Basalmembran, die Spitze reicht über die epitheliale Oberfläche, die Lateralflächen sind durch benachbarte Epithelzellen vom Typ I und II begrenzt. Das Charakteristische dieser Zelle ist ihr Besatz mit großen, regulären Mikrovilli, welche die gesamte Spitzenoberfläche bedecken.

Diese Mikrovilli haben einen Durchmesser von etwa 0,2 μ m bei der Ratte und sind damit doppelt so dick wie gewöhnliche Mikrovilli der Typ II Zelle. Sie sind zylindrisch und haben gewöhnlich ein abgeflachtes Ende, wogegen gewöhnliche Mikrovilli ein hemisphärisches Ende haben (Weibel, 1973).

Sie enthalten dichte Bündel feiner Filamente, die sich tief in Zytoplasma ausdehnen und nach unten bis zur basalen Zellmembran ziehen können. Zwischen diesen Filamentbündeln können viele kleine membranständige Vesikel gefunden werden. Die Zelle enthält auch zahlreiche längliche Mitochondrien, einen gut entwickelten Golgiapparat, verstreut einige Zisternen des ER und vermutlich auch glycogenhaltige Granula. Die Zelle ähnelt den Bürstenzellen, die sonst noch in den luftführenden Wegen liegen.

Funktion

Weibel (1973) vermutet, daß die Typ III Zelle Verbindung mit neuronalen Elementen hat. Wenn dem so ist, kann es sich um eine Rezeptorfunktion handeln, was noch zu beweisen wäre.

d) Alveolarmakrophagen

Das Funktionieren einer ungestörten dünnen Blut-Luft-Schranke erfordert die effektive Reinigung durch eine Zellpopulation mit Phagozytoseeigenschaften. Dies geschieht bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus wie bei den anderen Spezies hauptsächlich durch die alveolären Makrophagen.

Verteilungsmuster

Die Alveolarmakrophagen von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus befinden sich in der extrazellulären Schicht der Alveoli (Gil/Weibel, 1970, 1971, Shaw, 1980). Sie liegen zwischen Oberflächenfilm und

Alveolarepithel und können sich auf der Luftraumoberfläche durch eine besondere amöboide Motilität frei bewegen.

(Lauweryns/Baert, 1977).

Brain/Frank (1968) berichten, daß etwa 9×10^6 Zellen aus einer Lunge von 400 g wiegenden Ratten durch Auswaschung gewonnen werden können. Die Zellanzahl verändert sich mit dem Alter nicht (Brain/Frank, 1968). Ferin (1982) bestätigt dies in einer neueren Untersuchung.

Crapo et al. (1980) berechnen, daß die Alveolarmakrophagen 3% (Alveolarmakrophagenanzahl = 27×10^6) der Alveolarzellen der Lunge einer normalen Ratte (etwa 363 g) stellen.

Morphologie und histochemische Eigenschaften

Die Beweglichkeit der Alveolarmakrophagen ist durch die zahlreichen Pseudopodien möglich, die aus organellen-freiem Zytoplasma bestehen, das mit einer feinen filamentösen Matrix angefüllt ist. Ferin (1982) beobachtet Pseudopoden im EM. Kleine Partikel scheinen in diesen Pseudopoden eingeschlossen zu sein, die manchmal bis in den benachbarten Alveolus reichen (Ferin, 1982). Diese Matrix stellt eventuell einen Actomyosinkomplex dar, der in vielen freien Zellen und in Thrombozyten gefunden wird (Ishikawa et al., 1969, Betten/Galland, 1969).

Früher wurde angenommen, daß Alveolarmakrophagen abgelöste Epithelzellen sein könnten. Untersuchungen im EM ergaben jedoch deutliche Unterschiede: die osmophilen lamellären Körperchen der Typ II Zelle haben auffallend regelmäßige Struktur; die Myelinstrukturen der Makrophagen jedoch sind typisch unregelmäßig und ihre Granula sind sehr heterogen.

Der saure Hydrolasegehalt der Makrophagengranula ist höher als jener der osmophilen Granula der Epithelzellen bei Ratte und Kaninchen (Aerts et al., 1967, Corrin et al., 1968, Kikkawa et al., 1968, Sorokin, 1970, Gould et al., 1972). Ein großer Teil der alveolären Makrophagen gelangt über die Luftwege in den Verdauungstrakt (Spritzer et al., 1968, Ratte). Sie werden zuerst im Endothel der Bronchiolen (Gil et al., 1968) und dann im bronchialen Schleim gefunden. Ein anderer Weg ist der über das lymphatische System, über den allerdings wenig bekannt ist.

Funktion

Alveolarmakrophagen von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sind wie bei den anderen Spezies in der Lage, große Mengen Fremdmateriales zu phagozytieren (Ferin, 1982). Dies geschieht innerhalb weniger Stunden. Bei Inhalation von Fremdpartikeln steigt die Zahl rapide an (Ferin, 1982). Außerdem haben sie eine bemerkenswerte metabolische Aktivität, unter anderem die Proteinsynthese, die der Bildung von Antikörpern und lysosomalen Enzymen dient (Holland, 1969). Einige Punkte sind noch ungeklärt. Zum Beispiel ist der Ursprung der Alveolarmakrophagen noch nicht genau bekannt. Die meisten Veröffentlichungen gehen davon aus, daß sie von hämopoetischen Zellen des Knochenmarkes stammen, die in die Lunge als Monozyten gelangen (Pinkett et al., 1966, Bowden et al., 1969). Es ist nicht geklärt, ob dies in Zellen der Alveolaroberfläche oder im Interstitium geschieht, wo die Reifung der Monozyten zu spezifischen Alveolarmakrophagen stattfindet (Bowden et al., 1969).

3. Der Surfactant

Der Surfactant der Lunge ist eine Mischung aus Lipiden, vor allem Phospholipiden, Proteinen und Kohlehydraten. Er befindet sich im terminalen Luftraum und dient der Stabilisierung der Alveolen bei niedrigem Lungenvolumen. Er wird synthetisiert, gespeichert und auf die Alveolaroberfläche sezerniert durch spezifische Zellen des Alveolarepithels, den Alveolarepithelzellen Typ II (s.o. Kapitel 2 c). Den Surfactant der Ratte haben Manabe (1979) sowie Baratta et al. (1979) untersucht.

Chemische Zusammensetzung

Der Surfactant setzt sich zusammen aus: 90% Lipiden

10% Proteinen

(King/Clemens, 1972, King, 1979). Nach Mason et al. (1979), Casola et al. (1983) kommen bei Ratte, Kaninchen, Meer-schweinchen und Maus vor allem

- Dipalmitoyl Phosphatidylcholin
- Phosphatidglycerol
- und andere Lipide vor.

Nur Typ II Zellen synthetisieren Surfactantprotein. Eventuell sind Makrophagen an diesem Katabolismus beteiligt (Williams/Benson, 1980). Eine morphologische Besonderheit der Typ II Zellen ist ihre multilamelläre sekretorische Granula, die lamellären Körperchen (s.o.).

Pulmonales oberflächenaktives Material, der Surfactant, eine lipidreiche Sekretion von Alveolarepithelzellen Typ II wird dafür verantwortlich gemacht, die Alveolaroberflächen-spannung bei niedrigem transpulmonalem Druck zu erhalten und so ein Kollabieren der Alveolen zu verhindern.

Serumproteine wie Albumin und Immunglobulin G stellen die Hälfte der Proteine (Williams et al., 1980). Lipide und Proteine sind im selben intrazellulären Kompartiment gespeichert, aus dem sie simultan sezerniert werden.

Immunfluoreszenz-Untersuchungen haben ergeben, daß Surfactant-assoziiertes Protein in Lungengewebe und in isolierten Typ II Zellen sowie in Alveolarmakrophagen (Mason, 1978) bei den Nagern vorkommt. Diese Studien haben nicht unterschieden zwischen Zellpopulationen die an der Proteinsynthese beteiligt sind und solchen, die am Katabolismus teilnehmen. Klass (1973) und Mason (1978) gehen davon aus, daß am Metabolismus von Surfactant-assoziiertem Protein Typ II, Typ I Zellen und Alveolarmakrophagen beteiligt sind. Ihrer dreidimensionalen Rekonstruktion entsprechend (Young et al., 1985, Ratte), kontaktieren die Zellen, welche für die Surfactantproduktion verantwortlich sind, den alveolären Luftraum nur mit einem kleinen Teil ihrer Oberfläche, während der Hauptanteil im alveolären septalen Interstitium eingebettet ist.

Williams/Benson (1980) finden keine Beweise dafür, daß in Typ II Zellen außer lamellären Körperchen noch andere Apoprotein-enhaltende sekretorische Granula vorkommen. Wie bei den meisten Zellen enthält die Typ II Zelle von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus eine Anzahl kleiner, membrangebundener Granula, von denen einige vermutlich zu den primären und sekundären Lysosomen gehören.

Williams/Benson (1980) halten es für möglich, daß eine

Subpopulation dieser Einschlüsse tatsächlich konzentriertes, neu synthetisiertes sekretorisches Protein enthält. In einigen Fällen wurden in den dünnen cytoplasmatischen Fortsätzen der Typ I Zellen Einschlüsse gefunden. Die spärlich organisierte Struktur dieser Einschlüsse läßt darauf schließen, daß es sich dabei vermutlich um Phagosomen handelt.

Interpretation der Ergebnisse

Nur Typ II Zellen synthetisieren Surfactant-Protein. Typ II Zellen synthetisieren Apoprotein A. Das Surfactant-Protein scheint im rauhen ER und im Golgi-Apparat der Typ II Zellen vorzukommen. Lamelläre Körperchen enthalten reichlich Phospholipide. Chevalier/Collet (1972) nehmen an, daß eine Subpopulation von multivesikulären Körperchen von Typ II Zellen neu synthetisiertes Protein enthalten, das für die lamellären Körperchen bestimmt ist. Diese Annahme wird von Williams/Benson (1980) für die Ratte bestätigt. Die Ergebnisse der Untersuchungen entsprechen denen von Sueishi et al. (1977) und von Kaytal/Singh (1979). Diese Autoren zeigen die Anwesenheit eines Surfactant AG im Synthesepapparat von Typ II Zellen beim erwachsenen Kaninchen.

Alveolarmakrophagen und Typ I Zellen scheinen fähig zu sein, Surfactant-Protein aufzunehmen und eventuell abzubauen. Alveolarmakrophagen nehmen Surfactant-Lipide auf.

Nichols (1976) erwähnt weiterhin, daß Alveolarmakrophagen der Ratte tubuläres Myelin aufnehmen. Williams/Benson, (1980) stimmen mit Sueishi et al. (1977) überein, daß Surfactant-Protein auch in Lysosomen von Alveolarmakrophagen

gefunden wird. Diese Zellen können Lipide und Surfactant-Protein durch Phagozytose aufnehmen. Dem schließt sich ein enzymatischer Abbau an.

Die Typ I Zellen der Nager scheinen nur unwesentliche Mengen von Surfactant-Proteinen aufnehmen zu können. Die wenigen Phagosomen, die in Typ I Zellen gefunden werden, weisen kein tubuläres Myelin oder anderes lipidreiches Material auf (Williams/Benson, 1980).

Mucopolysaccharide auf der Oberfläche des

Alveolarepitheliums bei der Ratte

Saure Mucopolysaccharide sind nicht im Surfactant enthalten, sie können aber als Überzug auf dem Alveolarepithel vorkommen (Iwatsuki, 1980). Der Überzug der Typ II Zellen weicht chemikalisch von dem der Typ I Zellen ab (Iwatsuki, 1980, Williams, 1981).

Lokalisation von Aktin in der peripheren Lunge der Ratte

Verteilungsmuster

Intrazelluläres Aktin wird bei der Ratte in den Filamenten gefunden. In den Typ II Zellen werden reichlich Aktinfilamente gesehen, die linear in den Mikrovilli angeordnet sind. Sie liegen in dicken Bündeln im apikalen Zytoplasma nahe der Zellverbindungen sowie scheinbar ungeordnet über das Zytoplasma verteilt (Tsilibary/Williams, 1981). Ebenso werden Aktinfilamentfaserstränge um lamelläre Körperchen in Verbindung mit ihrer umgebenden Membran gefunden. Typ I Zellen enthalten zahlreiche Aktinfilamente, die parallel zur Zelloberfläche sowie wahllos verstreut über das Zyto-

plasma zu finden sind.

Zwischenzellen enthalten den größten Anteil an Aktinfilamenten; diese sind parallel angeordnet.

In den Endothelzellen der Kapillaren kommen Aktinfilamente nur spärlich vor. Die Verteilung von Aktin in den Epithelzellen der peripheren Lunge ist unbekannt.

In den Perizyten sind dicke Aktinfilamentbündel zu finden; wie bei den anderen Zellen liegen sie in naher Umgebung zur Plasmamembran und der Kernhülle (Tsilibary/Williams, 1981).

Funktion

Aktin kann mehrere wichtige Rollen in der peripheren Lunge haben:

1. Es könnte am intrazellulären Chromosomenaustausch der lamellären Körperchen beteiligt sein, ebenso wie an der Sekretion der Typ II Zellen.
2. Typ II Zellen können ihre Oberfläche begrenzt verändern.
3. Zwischenzellen können sich kontrahieren und aktiv zur Volumenveränderung der Alveoli beitragen (Tsilibary/Williams, 1981).
6. Kapillaren, Bindegewebe, Blut-Luft-Schranke
Das Inter-alveolarseptum besteht hauptsächlich aus einem kapillären Netzwerk, das Blut von Luft durch eine sehr feine Bindegewebsschicht trennt. Diese Schicht ist so dünn, daß sie im Lichtmikroskop nicht dargestellt werden kann (Weibel, 1973). Dies führte zu vielen Kontroversen, ob die Kapillaren "nackt" oder von einem fortlaufende Epithel überzogen sind.

Low (1952) klärte diese Frage, als er als erster Lungengewebe im EM untersuchte. Er zeigte, daß die Blut-Luft-Schranke durchgehend aus drei Schichten besteht:

- dem Alveolarepithel
- dem Kapillarendothel
- einem Zwischenraum.

Nach neueren Untersuchungen besteht die Blut-Luft-Schranke bei Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sowie bei anderen Spezies aus fünf Anteilen; dies sind von außen nach innen:

- dem Kapillarendothel
- der Basallamina der Kapillare
- der Lamina basalis des Alveolarepithels
- der Alveolarepithelzelle
- dem Surfactant (Oberflächenfilm).

Als weitere trennende Medien zwischen Blutbahn und Alveolarluft finden sich argyrophile und elastische Fasern.

Die alveolären Kapillaren werden als dichtes Maschenwerk von mehr oder weniger zylindrischen Tubuli angesehen (Weibel, 1974). Studien von Fung/Sorbin (1972) an der Ratte zeigen, daß das Kapillarnetz eher als eine Bluthülle angesehen wird, die über die Alveolaroberfläche zieht, wobei sie von Pfeilern unterbrochen wird, welche beide Wände miteinander verbindet. Dies wurde mit Hilfe von Silikoninjektionen nachgewiesen. Dies mag für das Intervalveolarseptum gelten, jedoch vermutlich nicht für marginale Kapillarnetzwerke, wie sie bei den Nagern auf den Alveolarwänden gefunden werden, die an der Pleura oder anderen Bindegewebsregionen auslaufen (Weibel, 1973). Das alveoläre Kapillarnetz

bzw. -hülle dehnt sich über viele Inter-alveolar-septen aus und setzt sich über große Teile des Lungenparenchyms fort (Weibel, 1973).

1. Das Kapillarendothel

Das Kapillarendothel der Ratte besteht aus squamösen Zellen, ähnlich denen, die zum Beispiel in Muskelkapillaren gefunden werden. Das Zytoplasma bildet eine dünne Schicht um den Kern und dehnt sich in dünne Hüllen aus, etwa 0,1 - 0,2 μ dick, die den Hauptanteil der Kapillaroberfläche überziehen, vor allem aber die Anteile, die gegen die Alveolen gerichtet sind. Charakteristischerweise ist das Zytoplasma dieser Endothelzellen arm an Organellen. Mitochondrien, Golgi-Apparat sowie Elemente des ER kommen in der Nachbarschaft des Kerns und interzellulärer Verbindungen vor. Die Hüllen-ähnlichen Fortsätze enthalten hauptsächlich viele kleine Vesikel, die an den Membranen frei im Zytoplasma liegen; sie funktionieren als Vehikel beim transendothelialen Transport von Makromolekülen, das heißt bei Pinozytose (Bensch/Dominguez, 1967, Clements, 1970, Schneeberger/Karonowsky, 1970, Ratte). In manchen Regionen ist das Kapillarendothel bis zu 20 nm dünn; hier besteht es nur aus zwei Plasmamembranen mit einer winzigen Menge zytoplasmatischer Matrix (Weibel, 1973). Die Dicke und Ausdehnung solcher Regionen scheint von der Lungengröße abzuhängen; bei Ratte und Maus kommen sie häufiger vor als beim Menschen (Weibel, 1972). Das normale Endothel der Alveolarkapillaren hat keine Fenster; unter bestimmten pathologischen Bedingungen, vor allem bei Fibrose, können

sich Fenster entwickeln (Suzuki, 1969).

Schneeberger/Karnowsky (1970) zeigen, daß die Permeabilität des alveolären Kapillarendothels der Maus, vor allem die der interzellulären Verbindungen, vom intravasalen Volumen abhängt. Die Autoren nehmen weiterhin an, daß die Endothelporen gedehnt werden können und so ihre Permeabilität vergrößern. Sie finden heraus, daß die Permeabilität bei neugeborenen Mäusen größer ist. Chinard (1969) untersuchte die Permeabilität in Bezug auf Ionen und kleine Moleküle.

Das Zytoplasma enthält im Bereich der endothelialen Verbindungen feine Filamente. Sie sind kontraktiler Natur und können so die Permeabilität vor allem kleiner Venulen regeln. Ob Alveolarkapillare Perizyten besitzen, ist nicht geklärt. Zytoplasmatische Fortsätze unter dem Endothel scheinen ihre Existenz aufzuzeigen (Rhodin, 1968). Diese haben im Gegensatz zu anderen Kapillaren locker arrangierte Fortsätze. Diese scheinen bei der Ratte Teile der Blut-Luft-Schranke zu umgeben, wo endotheiliale und epitheliale Basalmembran miteinander verschmelzen (Weibel, 1973).

2. Interstitium

Das Interstitium des Alveolarseptums der Nager ist an den meisten Stellen sehr dünn. Fast die Hälfte der Kontaktfläche zwischen Kapillarendothel und Alveolarendothel ist ausschließlich durch die fusionierten Basalmembranen dieser beiden Schichten gebildet.

Bernaudin et al. (1982) beschreibt die Passage von Meerrettich-Peroxidase und ähnlichen "Tracern" durch das Kapillarendothel bei der Ratte. Ford et al. (1984) zeigen an 600 g wiegenden Hartley-Duncan Meerschweinchen, daß 1,5 Minuten nach der Injektion von Meerrettich-Peroxidase ein Reaktionsprodukt in Form schwarzen, granulierten Materials nicht nur in Kapillaren, sondern auch, indem es das Endothel penetriert, durch interzelluläre Räume in die Basalmembran und ins Interstitium gelangt. Endothelzellen zeigen bei Erkrankung oder experimentellen Eingriffen als erste Zellen der Lunge pathologische Veränderungen (Steinberg et al., 1983, Ratte).

Endothelzellen besitzen viele Enzyme, Enzyminhibitoren, Transportstrukturen und Rezeptoren sowie Pinozytosevesikel (calveolare interzellulares), deren Funktionen Pinozytose und Flüssigkeitstransfer sind (Ryan, 1984).

Vermutlich eine der interessantesten Aktivitäten des pulmonalen Endothels betrifft das Angiotensin. Angiotensin I, das durch die Pulmonalarterie in die Lunge gelangt, wird in Angiotensin II durch das "angiotensin-converting-enzyme" umgewandelt, das gleiche Enzym, welches Bradykinin inaktiviert. Dieses "angiotensin-converting-enzyme" befindet sich auf der luminalen Oberfläche von Endothelzellen der kleinsten Blutgefäße der Lunge (Del Vecchio et al., 1980, Ryan, 1984). Angiotensin I und Bradykinin werden bei einer einzigen Blutpassage durch die Pulmonalgefäße eliminiert (Ryan, 1984). Weiterhin scheinen die Endothelzellen der Pulmonalkapillaren wichtige Orte für die Aufnahme und im folgenden für den Metabolismus von Noradrenalin zu sein (Gillis/Pitt,

1982), wohingegen Adrenalin und Dopamin die Lungenpassage unverändert überstehen (Vane, 1980).

In den Anteilen, wo die Basalmembranen geteilt sind, enthält der Raum dazwischen feine elastische Fasern und kleine Bündel kollagener Fibrillen (Ross et al., 1965); außerdem können Fibroblasten vorkommen.

Ryan (1969) untersucht Hamsterlungen im EM und findet heraus, daß das Inter-alveolarseptum eine kontinuierliche Bindegewebshülle enthält, welche sich vom fibrösen Netzwerk in den Alveolargangwänden bis zu den perivaskulären Manschetten zieht. Dies ist von Bedeutung in Bezug darauf, daß es den Durchgang für den Abfluß von interstitieller Flüssigkeit zum lymphatischen Apparat darstellen kann (Weibel, 1973). Andere Autoren (Dehoff et al., 1968, Evans et al., 1971) nehmen an, daß bei der Rattenlunge dieses interstitielle Hüllen-Fasersystem keine echte Hülle darstellt, wie von Ryan (1969) angenommen, sondern eher ein flaches Maschenwerk ist.

Die Anordnung der Kapillaren im Interstitium des Septums ist von Bedeutung für den Gasaustausch. Es wird allgemein angenommen, daß das Septum der Nagerlunge nur ein kapilläres Netzwerk hat (Weibel, 1963, Fung, 1969). Die Bindegewebefasern liegen in der Mitte des Septums und Kapillaren erscheinen auf beiden Seiten, indem sie die Mitte kreuzen. Kuhn/Finke (1972) zeigen analoge Aufnahmen im EM. Untersuchungen von Sorbin et al. (1972) an der Rattenlunge zeigen, daß kollagene und elastische Fibrillen senkrecht zur alveolaren Oberfläche über das Septum verteilt sind; diese Anordnung soll für die Dehnbarkeit des Kapillarnetzes

verantwortlich sein. Untersuchungen im EM zeigen, daß die meisten der Fasern zum flachen fibrinösen Netzwerk der Alveolarwände gehören (Weibel, 1973).

Die Frage des Flüssigkeitsabflusses vom Septum in Richtung Lymphapparat in den Bindegewebsmanschetten kleiner Gefäße und Bronchiolen ist von funktioneller Bedeutung. Normerweise erscheint das Interstitium so schmal wie möglich; unter bestimmten pathologischen Bedingungen kann sich interstitielle Ödemflüssigkeit in diesen Anteilen des septalen Interstitiums ansammeln, wo Fasern oder Zellfortsätze die epitheliale Basalmembran teilen. Dagegen erscheinen Regionen mit verschmolzenen Basalmembranen "trocken" (Emery, 1969, Kistler, 1966, Ratte, Staub, 1970, Kaninchen). Die ersten Zeichen eines interstitiellen Ödems bei Nagern und anderen Spezies wird gewöhnlich in den perivaskulären Manschetten gesehen (Kostler, 1966), welche anzeigen, daß Flüssigkeit aus "undichten" Alveolarkapillaren schnell und wirkungsvoll zu den perivaskulären Manschetten fließt, womöglich entlang des Maschenwerkes von Bindegewebsfasern (Fishman et al., 1969).

Die genaue Ausdehnung der lymphatischen Kapillaren im Lungenparenchym ist noch nicht genau geklärt. EM Untersuchungen der Rattenlunge zeigen keine lymphatischen Kapillaren im Intralveolarseptum; sie scheinen auf die Pleura, die perivaskuläre und peribronchiale Bindegewebsmanschette beschränkt zu sein. Pump (1970) hat ein Netzwerk von lymphatischen Kapillaren durch subpleurale Injektion von Latex darstellen können. Diese Netzwerke erscheinen lockerer als die der Blutkapillaren. Die Zellen im septalen Interstitium

sind hauptsächlich Fibroblasten mit verzweigten Ausläufern. In der reifen Lunge von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus erscheinen sie umfangreich und enthalten zahlreiche Lipidtröpfchen sowie Glycogen (Weibel, 1969). Deshalb erscheinen sie als "vakuolisierte Zellen" im Lichtmikroskop. Diese Zellen sind mesodermalen Ursprungs. Gelegentlich werden Zellen mit Granula beobachtet, die den Mastzellen ähneln (Conrade et al., 1971) welche in der Lunge der Nager vorkommen (Arvy, 1955, Riley, 1961, Hill, 1965).

Andere Zelltypen wie Leukozyten erscheinen nur unter pathologischen Bedingungen. Selten können auch ummyelierte Nervenfasern im septalen Interstitium beobachtet werden.

Der Gasaustausch

Den Gasaustausch in der Lunge haben Gil/Mc Niff (1981) an Ratte und Kaninchen untersucht. Der Austausch findet im Alveolarseptum durch die Blut-Luft-Schranke statt. Diese dünne Gewebeschicht, welche Blut von Luft trennt, besteht aus dem Alveolarepithel, deren Basallamina, Bindegewebe, Basallamina des Kapillarendothels und dem Kapillarendothel (Gil/Mc Niff, 1981). Extraalveolär bezeichnet die zuführenden bzw. abführenden Strukturen wie Bronchi, Bronchiolen Arterien und Venen, welche Blut und Luft des alveolären Gasaustauschgewebes zu- bzw. abführen.

Regionen, in denen die Alveolarsepten an Bindegewebe grenzen sowie extrapulmonale Strukturen wie Pulmonalarterien, Venen und luftführende Wege werden von den Autoren an der Rattenlunge untersucht. Das EM zeigt, daß in diesen Lokali-

sationen sich die Zwischenzellen der Alveolarwand ausbreiten und eine sichtbare Grenze zwischen dem Septum-Compartment, wo sich die Lungenkapillaren befinden und allen anderen extraalveolären Compartments, wo sich pulmonales lymphatisches Gewebe befindet, bilden. Diese Zellen scheinen Teil der Zellpopulation des Alveolarinterstitiums zu sein. Sie dehnen sich bis tief in das Alveolarseptum aus. In der extraalveolären Hülle (sheath) rollen sie sich oftmals zusammen und bilden unvollständige Röhrchen. Gil/Mc Niff (1981) nehmen an, daß dies unvollständige Sinusoide sind, die den Ursprung des pulmonalen lymphatischen Gewebes bilden. Gelegentliche enge Verbindungen der Grenzlamellen mit freien interstitiellen mononucleären Zellen wird beobachtet. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das septale und das extraalveoläre Interstitium getrennte Bindegewebs-Compartments sind; das läßt vermuten, daß die Lymphe aus den extraalveolären "sheaths" stammt.

Die extraalveolären Blutgefäße und Luftwege sind von einer dünnen Scheide von Bindegewebe umhüllt, die von Alveolar-epithelzellen Typ I (Pneumozyt I, s.o.) mit einschichtigen Plattenepithel besetzt ist. Die Alveolarsepten setzen radial in der Peripherie der Scheiden an.

Untersucht wurden Schnitte von 1 um der Rattenlunge, welche mit Methylenblau, Azur II und Acid Fuchsin angefärbt waren. Die Ergebnisse gelten für die Ratte, das Kaninchen und das Meerschweinchen.

Weibel (1974) beschreibt die Anwesenheit von Perizyten um die Septumkapillaren.

Kapanci et al. (1974) zeigen das Vorkommen von kontraktile Filamenten in einigen septalen Bindegewebszellen.

Gil et al. (1981) sehen keine Filamente in den Grenzlamellen; diese sind jedoch mit den Standardpräpariertechniken nicht immer darstellbar.

Die Zwischenzellen liegen in einer Achse schräg zum Septum mit sichtbaren Verankerungspunkten in der Epithelbasallamina (Weibel, 1983). Das Septum ist an der Ansatzstelle nicht verdickt.

Interpretation der Ergebnisse

Zwischenzellen des Alveolarseptums dehnen sich im Grenzbe-
reich von Septum und extraalveolärer Scheide durch dünne,
lange Zytoplasmafortsätze aus. Viele dieser Zellen von Rat-
te, Kaninchen und Meerschweinchen senden Zytoplasmaausläu-
fer tief in die Alveolarwand. Daraus schließen Gil/Mc Niff
(1981), daß diese Zellen mit denen identisch sind, die im
Alveolar-, Septal- oder Perimikrovaskulären Interstitium zu
finden sind.

Im EM ist die Unterscheidung zwischen kleinen Arterien und
Venen, vor allem, wenn sie völlig ohne Muskulatur sind,
nicht immer möglich (Meyrick et Reid, 1979).

Die Ausläufer, welche das Septum rückwärts durchdringen,
unterscheiden sich nicht von der spärlichen Zellpopulation
des Alveolarinterstitiums. Die Ausläufer innerhalb der
extraalveolären Scheide zeigen jedoch verschiedene bemerk-
enswerte Erscheinungen. Manchmal formen sie ein einfaches

Zytoplasmaband um die Ansatzstelle des Septums. Oder die Zelle zeigt unterschiedliche Dicke und scheint sich an mehreren Stellen zu verzweigen. Ebenso werden unterschiedliche Zytoplasmalängen beobachtet. Gil/Mc Niff (1981), nehmen an, daß es sich bei diesen Erscheinungen um Fenestrae oder Öffnungen der Zelle handelt. Ebenso wird eine Erscheinung gesehen, bei der die Zellen sich gegen den Scheidenraum aufrollen, um eine unvollständige Röhre zu formen, die weit gegen das umgebende Bindegewebe offen ist. Die Autoren vermuten, daß Zellen, die so angeordnet sind, daß Äquivalent zu unvollständigen Sinusoiden, d.h. Auskleidungen von unvollständigen Lymphgefäßen sind (Fawcett et al., 1973). Kleine Lungenlymphgefäße werden bevorzugt in "juxtaalveolären" Lokalisationen angetroffen (Lauweryns/Baert, 1979). Weiterhin erwähnenswert ist die variable Dicke der Zellausläufer, charakteristisches Merkmal auch für lymphatisches Kapillarendothel. Die Autoren nehmen an, daß diese Zwischenzellen bei Ratte, Kaninchen und Maus an der Grenze zwischen alveolärem und intraalveolärem Gewebe der Ursprung des lymphatischen Kapillarnetzes der Lunge ist, was durch weiterführende Untersuchungen zu bestätigen wäre.

Zytokinetik

Bei den differenzierten Zellen des tracheobronchialen Epithels von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus sowie anderer Spezies sieht man selten Mitose. Flimmer-, Becher- und andere Zellen gehen offensichtlich durch Desquamation im Lumen verloren und werden durch Teilung und Differenzierung von Basalzellen, wahrscheinlich über

Zwischenzellen ersetzt (Bindreiter, 1968, Wells, 1970, Greisen, 1971). Dies wird durch das Beispiel der Reaktion des tracheobronchialen Epithels bei einer mechanischen Verletzung gezeigt, die an einer Rattenlunge durchgeführt wurde. Basalzellen proliferieren nach einem Epithelschaden, der die Zerstörung der differenziertesten Zellen zur Folge hat. Sie produzieren ein vielschichtiges undifferenziertes Epithel. In einigen differenzierenden Zellen sind deutlich Basalkörperchen zu sehen; einige enthalten Muzinggranula 60 Stunden nach der Verletzung. Gut differenzierte Flimmer- oder Becherzellen liegen 90 Stunden nach der Verletzung vor (Lane/Gordon, 1974, Ratte). Es ist noch nicht geklärt, wie die K-Zellen in diese Vorgänge passen. Neuroektodermale Zellen der embryonalen Neuralleiste werden als Vorläufer aller Zellen der APUD-Serie angesehen (Pearse, 1974). K-Zellen werden in fetalen Rattenlungen nach 8-10 Trächtigkeitswochen gefunden (Cutz et al., 1974). Die K-Zellen scheinen so eine separate Zellpopulation zu bilden, deren Kinetik nicht bekannt ist.

Die proliferierenden Zellen können in der Basal- oder in der Oberflächenschicht gefunden werden (Blenkinsopp, 1967). Der Autor nimmt an, daß eine Basalzelle sich zuerst teilt, um eine Basal- oder Oberflächenzelle zu bilden. Letztere teilt sich wieder, um zwei Oberflächenzellen zu bilden, die sich in die verschiedenen Zelltypen differenzieren. Schätzungen der zellulären "turnover"-Zeit (100 prozentiger Ersatz) liegen zwischen 7-21 Tagen (Spencer et al., 1962, Shorter et al., 1964) bzw. zwischen 82-131 Tagen (Blenkinsopp, 1967) im tracheobronchialen Epithel der

Ratte. In größeren Luftwegen ist die "turnover"-Zeit kürzer (Blenkinsopp, 1967). Balduc/Reid (1976) haben die Proliferation in verschiedenen Luftweg-Schichten der Ratte untersucht. Sie nahmen weibliche und männliche Ratten verschiedenen Alters, verwendeten Colchicin und wandten Thymidin-Techniken an. Der Mitose-Index (die Kernzahl bei der Mitose pro 1.000 Epithelzellen) ist höher bei männlichen als bei weiblichen Ratten und nimmt bei beiden progressiv von der Trachea hin zu allen distalen Luftwegen ab. Mit zunehmendem Alter sinkt die mitotische Aktivität. In den intrapulmonalen Luftwegen scheint die Zwischenzelle die undifferenzierte Stammzelle zu sein, nicht die Basalzelle. Zwischenzellen stellen etwa 12% der epithelialen Zellpopulation in dieser Region (Jefferey et al., 1975). In extrapulmonalen Luftwegen sind beide, Basal- und Oberflächenzelle, zur Teilung fähig. Über die Beziehung zwischen den Populationen der differenzierten Zellen ist wenig bekannt; man geht davon aus, daß sie nicht zur Teilung fähig sind. Es gibt Untersuchungen beim Hamster, daß Schleimzellen sich in Flimmerzellen entwickeln können, was durch Beobachtung der Ziliogenese bei Zellen, welche mucöse Granula enthalten, belegt wird (Harris et al., 1975). Die Veränderung von nasalen und trachealen mucösen Zellen zu Flimmerzellen wird von einigen Autoren vermutet (Stockinger, 1963, Matulionis, 1975, Maus). Obgleich eine Reihe von Untersuchungen über die Zellproliferation des tracheobronchialen und alveolaren Epithels vorliegen, wird den Bronchiolen wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Basalzellen sind selten oder fehlen ganz in den Bronchiolen. Sie stellen in dieser Region weniger als

1% der Epithelzellen bei der Ratte (Jefferey et al., 1975); somit gibt es kein effektives undifferenziertes Basalcompartment.

Auf der Basis von Untersuchungen zur Erneuerung des Luftwegepitheliums von Ratten, die Stickstoffdioxid bzw. Ozon ausgesetzt sind, wird folgendes festgestellt: die terminalen bronchiolaren Clara Zellen (s.o.) bilden eine Stammpopulation, die in der Lage ist, sich nach der Teilung in Flimmer- oder unbewimperte bronchiolare Sekretionszellen (Clara Zellen) zu differenzieren (Evans et al., 1976). Ein wichtiger Teil dieser Theorie ist, daß unbewimperte bronchioläre Epithelzellen verwendet werden können, um Clara-Zellen zu bilden. Diesem stimmen allerdings nicht alle Autoren zu. Es liegt nur eine quantitative Studie über das Epithel der Ratte vor (Jefferey et al., 1975). Daraus geht hervor, daß das Epithel der distalen Bronchiolen 65% Flimmerzellen, 20% dicht granulierte unbewimperte Zellen (vermutlich vor allem Clara-Zellen in dieser Region) und 15% ungranulierte unbewimperte Zellen (wahrscheinlich vor allem Zwischenzellen) enthält.

Undifferenzierte bronchiolare Zellen werden auch in der terminalen bronchiolaren Region bei der Maus identifiziert (Aso et al., 1976).

Die Autoren weisen übereinstimmend auf die besondere Bedeutung der Clara-Zellen hin, welche eine Stammpopulation sein können, besonders im Hinblick darauf, daß diese Zellen zu Becherzellen werden können, wenn die Tiere Sulfurdioxid ausgesetzt werden (Jefferey et al., 1973, Ratte).

Die Möglichkeit, daß proliferierende Clara-Zellen bei Verletzungen dahingehend reagieren können, daß sie Flimmer- oder Becherzellen bilden können, wirft ein neues Licht auf die mögliche Pathogenese solcher Verletzungen. So ist die Ansicht zulässig, daß Bronchiolarzellen sich zurückbilden, um bestimmte alveoläre Verletzungen zu heilen (Aso et al., 1976, Maus).

Es ist 30 Jahre her, daß Rhodin/Dalhamn (1956) vier Zelltypen im tracheobronchialen Epithel der Ratte beschrieben haben. Technische Erneuerungen und fortschreitende Forschung haben es inzwischen ermöglicht, weitere sechs Zelltypen dieser Spezies zu bestimmen (Jefferey et al., 1975). Des weiteren wurde bei der Maus die Onkozyte beschrieben (Trembley et al., 1969).

Die Vielzahl der nun bekannten Zelltypen der luftführenden Wege von Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen und Maus wirft neue Fragen in Bezug auf Zytokinetik, Beziehungen und Funktionen auf. Mit zunehmendem Wissen über die pulmonalen Abwehrmechanismen sowie über den Metabolismus und die endokrinen Funktionen werden in Zukunft noch offene Fragen beantwortet werden können.

Zusammenfassung

In der Lunge treten in der Tunica mucosa acht Zelltypen auf. Flimmer-, Becher-, epitheliale seröse-, Bürsten-, Basal-, Zwischenzellen, Onkozyten, K-Zellen sowie neuroepitheliale Körperchen. Weiterhin Mastzellen in der Lamina propria, Schleimzellen und seröse Zellen in der Tunica submucosa, und Alveolarepithelzellen Typ I, Typ II, Typ III sowie Makrophagen in der Alveolenwand. Als weitere Zelltypen werden Plasmazellen und Lymphozyten beschrieben.

Flimmerzellen stellen den Hauptanteil des tracheobronchialen Epithels dar. Sie sind zylindrisch, etwa 20 µm lang und 7 µm breit und mit etwa 250 Zilien/Zelle besetzt, wovon jede etwa 6 µm lang und 0,3 µm breit ist. Ihre Funktion liegt allgemein im Transport der tracheobronchialen Sekretion.

Becherzellen stellen 1 Prozent der gesamten Epithelzellen der Bronchien. Der Gehalt an mucöser Granula gibt ihnen ihr charakteristisches Aussehen. Sie sind schlank und becherförmig. Der Nucleus ist unregelmäßig oval; er liegt mit dem kleinen Nucleolus, Mitochondrien und Tonofilamenten an der Zellbasis. Charakteristisch ist die mucöse Granula im apikalen Zellzytoplasma. Die Oberfläche ist mit Mikrovilli von 0,4 µm Länge und 0,12 µm Breite besetzt. Die Funktion der Becherzelle besteht in der Sezernierung von Schleim.

Epitheliale seröse Zellen ähneln den serösen Zellen der bronchialen submucösen Drüsen. Sie sitzen der Basalmembran auf. Der basal liegende Nucleus ist unregelmäßig, das apikale Zytoplasma enthält membranständige sekretorische Granula von 600 µm Durchmesser. Diese ist somit kleiner als die sekretorische Granula von Becherzellen. Die Zelle trägt eine kleine Anzahl Mikrovilli. Ihre Funktion liegt in der Beteiligung an dem periziliären Flüssigkeitsfilm, der sich zwischen dem tracheobronchialen Schleim befindet. Weiterhin enthalten sie Lysozyme und sind Orte der Produktion sekretorischer Komponenten.

Bürstenzellen stellen bis zu 10 Prozent der Epithelzellen, sind von zylindrischer Gestalt und sitzen der Basalmembran auf. Der Nucleus enthält manchmal einen Nucleolus. Das Zytoplasma enthält freie Ribosomen und Glycogengranula, rauhes ER sowie Lysosome. Charakteristisch ist ihr Gehalt an Filamentbüscheln, die im gesamten Zytoplasma vorkommen sowie eine dichte Mikrovillipopulation auf der Lumenoberfläche. Als Funktionsbereich werden Absorption und Rezeptorenrolle diskutiert.

Basalzellen sind ovoid, der Kern groß und gezackt und füllt fast die ganze Zelle aus. Es werden viele Ribosomen und Tonofilamente im Zytoplasma gefunden sowie eine kleine Golgi-Zone, einige Mitochondrien, Glycogengranula, kurze Profile von rauhem ER sowie Lysosomen.

Zwischenzellen sind spindelförmig, ohne Zilien, mit zahlreichen kleinen Vakuolen. Der Kern ist groß und oval. Das Zytoplasma enthält Mitochondrien und rauhes ER, jedoch weniger Tonofilamente als die Basalzelle. Der apikale Teil der Zelle ist mit Mikrovilli besetzt. Sie wird als eine sich differenzierende Zelle angesehen, die eine Rolle im Proteintransport spielt.

Onkozyten werden als große Epithelzelle beschrieben. Dieser Typ hat reichlich eosinophiles granuliertes Zytoplasma und einen kleinen, hyperchromatischen Kern. Sie besitzt eine hohe Konzentration an oxidativen Enzymen der Mitochondrien.

K-Zellen werden meist einzeln im Epithel gefunden. Der Nucleus ist rund bis oval, die Zellgestalt ist pyramidenförmig. Sie ist mit Nachbarzellen verzahnt, ihre Oberfläche mit Mikrovilli besetzt. Charakteristisch ist die Granula von 80-170 µm Durchmesser und einem kleinen Kern. Es wird angenommen, daß diese Zellen vor allem während der neonatalen Periode in der Regulation der pulmonalen Zirkulation eine Rolle spielen.

Jedes Neuroepitheliale Körperchen ist aus einer Anzahl großer, unbewimperter Zellen zusammengesetzt. Sie bilden ein kegelförmiges oder ovales Korpuskel im Epithel, sind 19-74 µm groß und ragen von der Basalmembran ins Lumen. Charakteristisch ist ihr Gehalt an dichtgepackten Vesikeln. Es wird eine Neurorezeptorfunktion vermutet.

Schleimzellen sind mit Sekretionsprodukten gefüllte Zellen von 25-30 μm Höhe. Sie kleiden die sekretorischen (mucösen) Tubuli aus. Der Kern ist abgeflacht, Vakuolen, Vesikel sowie sekretorische Granula sind charakteristisch.

Sekretorische (seröse) Tubuli sind mit diesem Zelltyp ausgekleidet. Er ist 20-30 μm groß und hat Pyramidenform. Dichtgepackte membranständige Granula ist typisch.

Clara-Zellen sind unbewimperte, sekretorische Bronchiolarzellen, zylindrisch mit tief eingestülptem zentralen Kern. Die Zellspitze trägt häufig einen fingerförmigen Fortsatz, einen großen, vakuolenhaltigen Tropfen. Charakteristisch ist das reichlich vorhandene agranuläre ER und die zahlreichen membranständigen ovoiden Granula. Sie soll sekretorische Funktion haben. Alveolarepithelzelle Typ I (Deckzelle, Pneumozyt I). Sie stellt 7,5 Prozent des Lungparenchyms bei der Ratte, besitzt das größte Zellvolumen ($915 \mu\text{m}^3$) und bedeckt 97,5 Prozent der Alveolaroberfläche. Die Zelle ist flach mit dunklem, runden Kern. Pinozytosevesikel sind charakteristisch.

Der Pneumozyt II ist rundlich, hat spitz zulaufende isoprismatische Fortsätze und ist mit Mikrovilli besetzt. Zellorganellreichtum ist charakteristisch, was diesem Zelltyp die Hauptrolle im Lungenmetabolismus zuschreibt.

Von stumpfkegelförmiger Gestalt kommt die Typ II Zelle nur sehr selten vor. Charakteristisch ist ihr Besatz mit

großen, regulären Mikrovilli von 0,2 µm Durchmesser. Eine vermutete Rezeptorenrolle ist noch nicht bewiesen.

In der extrazellulären Schicht der Alveolen zwischen Oberflächenfilm und Alveolarepithel ist der Alveolarmakrophage zu finden, der amöboid beweglich ist und der für die Phagozytose von Fremdmaterial verantwortlich ist. Weiterhin ist er an der Proteinsynthese, die der Bildung von AK und lysosomalen Enzym dient, beteiligt.

VIII Summary

Microscopic anatomy of the lung in ratt, mouse, guinea-pig and rabbit - a comparative study.

Eight cell-types are located in the tunica mucosa of the lung:

ciliated-, goblet-, epithelial serous-, brush-, basal-, intermediate cells, oncocytes, K-cells and neuroepithelial bodies. In the lamina propria there are mast cells; mucuous and serous cells are to be found in the tunica mucosa. Type I, type II pneumocytes and type III cells of the alveolar wall will be described as well as plasma cells and lymphocytes.

Ciliated cells

Ciliated cells make up the bulk of the tracheobronchial epithelium. They are columnar, approximately 20 μm long and 7 μm wide. Approximately 250 cilia, each about 6 μm long and 0,3 μm wide, are found on the luminal surface of each cell. The function of this cell type is to propel the tracheobronchial secretions.

Goblet cells

These cells make up 1 percent of the total epithelial cells of the bronchi. The content of mucous granules gives the cell its characteristic goblet shape. It is slender and columnar. The oval nucleus with its small nucleolus, is found at the base of the cell with a few mitochondria and tonofilaments. The mucous granules in the apical cell cytoplasm are characteristic. Surface microvilli are approximately 0,4 μm long and 0,12 μm wide. Their function is mucus secretion.

Epithelial serous cell

This cell type resembles the serous cells of the bronchial submucosal gland. It rests on a basement membrane. The irregular nucleus is found basally and the apical cytoplasm contains a variable number of membrane-bound secretory granules of 600 μm in diameter (smaller than those of goblet cells). A small number of mikrovilli is found on the luminal surface. This cell might contribute to the periciliary liquid layer found beneath the tracheobronchial mucus. Furthermore they contain lysozymes and they are believed to be the site of production of secretory components.

Brush cells

They make up 10 percent of epithelial cells; they are tall, columnar and rest on a basement membrane. The nucleus sometimes contains a nucleolus. The cytoplasm contains free ribosomes and glycogen granules, rough ER and Lysosomes. A characteristic feature is their content of filament bundles which occur through-out the cytoplasm as well as the dens population of microvilli on the luminal surface. Most workers postulate an absorptive function and a receptor role.

Basal cell

It is ovoid, the nucleus large and indented and fills most of the cell. Large numbers of ribosomes and tonofilaments are found in the cytoplasm, which also contains a small golgi zone, a few mitochondria, glycogen granules, short profiles of ER and lysosomes.

Intermediate cells

They are spindle shaped, without cilia and with numerous small vacuoles. The nucleus is large and oval. The cytoplasm contains mitochondria and rough ER but fewer tonofilaments than basal cells. The apical surface is furnished with a few mikrovilli. It is regarded as a differentiating cell that has a function in protein transport.

Oncocyte

These cells are large epithelial cells with abundant, eosinophilic granular cytoplasm and a small, hyperchromatic nucleus. They have high concentrations of mitochondrial oxidative enzymes.

K-cells

The K-cell is usually found singly in the epithelium. The nucleus is round to oval and the cell has a pyramidal shape. The cell borders with neighbour cells, and its surface shows microvilli. The characteristic granules range from 80-170 μm in diameter and have a small core. It has been suggested that these cells might be involved in regulation of pulmonary circulation.

Neuroepithelial bodies (NB)

Each NB is composed of a number of tall, nonciliated cells. They form a cone shape or an oval or spherical corpuscle within the epithelium. They are 19-74 μm in height and extend from the basement membrane to the lumen. The characteristic feature is their content of dense-cored vesicles. They are supposed to have functions as neuroreceptors.

Mast cell

The presence of globulin in the granules suggests, that mast cells might be responsible for transfer of IgE to the luminal surface secretions.

Mucous cell

Cells, 25 to 30 μm in height, filled with secretion products, line the secretory tubules. The nucleus is flattened, vacuoles and vesicles as well as secretory granules are characteristic.

Serous cell

Secretory (serous) tubules are lined by these cells. They are 20 to 30 μm in height and are pyramidal in shape. Dense packed, membrane-bound granules are typical.

Clara cell

Nonciliated bronchiolar secretory cells appear columnar and have a deeply invaginated central nucleus. The cell apex is often crowned by a fingerlike process, a large vacuolated droplet. A characteristic feature is the content of abundant agranular ER and the many membrane-bound ovoid granules. It is suggested to have secretory functions.

Alveolar epithelial cell Type I (Pneumocyte I)

This cell type makes up 7,5 percent of the lung parenchyma of the rat, it has the largest cell volume ($915\mu\text{m}^3$) and covers 97,5 percent of the alveolar surface. The cell is flat with a dark, round nucleus. A characteristic feature are the pinocytosis vesicles.

Alveolar epithelial cell Type II (Pneumocyte II)

The Pneumocyte II is round, has isoprismatic dendrites and is covered with microvilli. Lots of organelles are typical

for this cell type and it is suggested to have a main role in lung metabolism.

Type III cell (Brush cell)

Brush cells are columnar and appear very rarely. A characteristic feature are their high, regular microvilli of 0,2 μm in diameter. A receptor function has not been proved.

Alveolar macrophage

In the extracellular layer of the alveoli between surfactant and alveolar epithelium this cell type is to be found. It moves ameoboidical and it is responsible for phagocytosis of foreign material as well as for protein synthesis that is needed for lysosomal enzymes.

Literaturverzeichnis

- Achterrath, U., and S. Blümcke:
Electronhistochemical investigations on Clara cells and type II pneumonocytes of normal rat lungs. *Pneumologie*. 152, 123 (1975).
- Aerts, C., J. Guillaume, A. Petitprez, F. Wattel, and C. Voisin:
Contribution à l'étude des phosphatases acides des macrophages alvéolaires de cobaye. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 161, 2199 (1967).
- Ailsby, R. L., and F.N. Ghadially:
Atypical cilia in human bronchial mucosa. *J. Pathol.* 109, 75 (1972).
- Al-Walid, I., A.W. El-Bermani, T.-L. Chan. Cobald iontophoresis of sensory nerves in the rat lung. *Am. J. Anat.* 154, 277 (1979).
- Alexander, I., B.C. Ritchie, J.E. Maloney, and C.R. Hunter:
Epithelial surfaces of the trachea and principal bronchi in the rat. *Thorax*. 30, 171 (1975).
- Andrew, W., and W.R. Burns:
Leucocytes in the tracheal epithelium of the mouse. *J. Morphol.* 81, 317 (1947).
- Andrews, P.M.:
A scanning electron microscopic study of the extrapulmonary respiratory tract. *Am.J.Anat.* 139, 399 (1974).
- Andrews, P.:
Characteristic Surface Topographies Of Cells Lining. *The Respiratory Tract. Biomed. Res.* 2, 281 (1981).
- Arvy, L.:
Les Labrocytes (Mastzellen). *Rev. Hematol.* 10, 55 (1955).
- Askin, F.B., and C. Kuhn:
The cellular origin of pulmonary surfactant. *Lab.Invest.* 25, 260 (1971).
- Aso, Y., K. Yoneda, and Y. Kikkawa:
Morphologic and biochemical study of pulmonary changes induced by Bleomycin in mice. *Lab. Invest.* 35, 558 (1976).
- Auerbach, O., A.P. Stout, E.C. Hammond, and L. Garfinkel:
Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 265, 253 (1961).

- Azzopardi, A., and W.M. Thurlbeck:
The histochemistry of the non-ciliated bronchiolar epithelial cell. *Am. Rev. Respir. Dis.* 99, 516 (1969).
- Babero, B.B., M.K. Yousef, and J.C. Wawerna:
Comparative histology of the respiratory apparatus of three desert rodents and the albino rat; a view on morphological adaptations. *Comp. Biochem. Physiol. (A)* 44, 585 (1973).
- Balis, J.U., and P.E. Conen:
The role of alveolar inclusion bodies in the developing lung. *Lab. Invest.* 13, 1215 (1964).
- Baratta, L., P.P. Castellani, B. Baratta, and R. Scandroglio:
Ultrastructural analysis of the lining layer of the rat pulmonary alveolus. *Basic Appl. Histochem.* 23, 13 (1979).
- Bartlett, D., Jr.: Postnatal growth of the mammalian lung: influence of low and high oxygen tensions. *Resp. Physiol.* 9, 58 (1970).
- Bartlett, D., Jr., and J.E. Remmers:
Effects of high altitude exposure on the lungs of young rats. *Resp. Physiol.* 13, 116 (1971).
- Bartlett, D., Jr., P. Jeffery, G. Sant'Ambrogio, and J.C.M. Wise:
Location of stretch receptors in the trachea and bronchi of the dog. *J. Physiol.* 258, 409 (1976).
- Beard, M.E., and A.B. Novikoff:
Distribution of peroxisomes (microbodies) in the nephron of the rat: A cytochemical study. *J. Cell. Biol.* 42, 501 (1969).
- Belton, J.C., D. Branton, H.V. Thomas, and P.K. Mueller:
Freeze-etch observations of rat lung. *Anat. Record.* 170, 471 (1971).
- Bensch, K.G., G.B. Gordon, and L.R. Miller:
Studies on the bronchial counterpart of the Kultschitzky (Argentaffin) cell and innervation of bronchial glands. *J. Ultrastruc. Res.* 12, 668 (1965).
- Bensch, K.G., E. Dominguez, and A.A. Liebow:
Absorption of intact protein molecules across the pulmonary air-tissue barrier. *Science.* 157, 1204 (1967).
- Bernaudin, J.F., B. Bellon, M.C. Pinchon, J. Kuhn, P. Druet, J. Bignon:
Permeability of the blood-air barrier to antiperoxidase antibodies and their fragments in the normal rat lung. *Am. Rev. Respir.* 125, 734 (1982).

Bertalanffy, F.D., and C.P. Leblond:

The continuous renewal of the two types of alveolar cells in the lung of the rat. *Anat. Rec.* 115, 515 (1953).

Bertalanffy, F.D.:

Respiratory tissue: Structure, histophysiology, cytodynamics. 1. Review and basic cytomorphology, in *International Review of Cytology*. G.H. Bourne and J.F. Danielli, ed., Academic Press. New York. 16, 233 (1961).

Bienenstock, J., N. Johnston, and D.Y. E. Perey:

Bronchial lymphoid tissue. II. Functional characteristics. *Lab. Invest.* 28, 693 (1972).

Bienenstock, J., and N. Johnston:

A morphologic study of rabbit bronchial lymphoid aggregates and lymphoepithelium. *Lab. Invest.* 35, 343 (1976).

Bindreiter, M., J. Schuppler, and L. Stockinger:

Zell proliferation und differenzierung im tracheal epithel der ratte. *Exp. Cell. Res.* 50, 377 (1968).

Bolduc, P., and L. Reid:

Mitotic index of the bronchial and alveolar lining of the normal rat lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 114, 1121 (1976).

Bonikos, D.S., K.G. Bensch, T. Watt and W.H. Northway, Jr.:

Pulmonary oncocytes in prolonged hypoxia. *Exp. Mol. Pathol.* 26, 92 (1977).

Bleninsopp, W.K.: Proliferation of respiratory tract epithelium in the rat. *Exp. Cell. Res.* 46, 144 (1967).

Bockendahl, A.: Über die Regeneration des Trachealepithels.

Arch. Mikrosk. Anat. 24, 361 (1885).

Bowden, D.H., I.Y.R. Adamson, W.G. Grantham, and J.P. Wyatt:

Origin of the lung macrophage. *Arch. Pathol.* 88, 540 (1969).

Brain, J.D., N.R. Frank:

The relation of age to the number of lung free cells, lung weight and body weight in rats. *J. Geronthol.* 23, 58 (1968).

Breeze, R.G., E.B. Wheeldon:

The Cells of the Pulmonary Airways. *Am. Rev. of Resp. Dis.* 116, 705 (1977).

- Breeze, R.G., E.B. Wheeldon, and H.M. Pirie:
Cell structure and function in the mammalian lung: The trachea, bronchi and bronchioles. Vet. Bull. (Weybridge). 46, 319 (1976).
- Buckingham, S.H., O.Heinemann, S.C. Sommers, and W.F. McNary:
Phospholipid synthesis in the large pulmonary alveolar cells. Am. J. Pathol. 48, 1027 (1966).
- Buckingham, S., W.F. McNary, and S.C. Sommers:
Pulmonary alveolar cell inclusions their development in the rat. Science. 145, 1192 (1962).
- Burri, P.H.:
The postnatal growth of the rat lung; III. Morphology. Anat. Rec. 180, 77 (1974).
- Butler, C., and J. Kleinerman:
Capillary density: alveolar diameter, a morphometric approach to ventilation and perfusion. Am. Rev. Resp. Diseases. 102, 886 (1970).
- Campiche, M.:
Les inclusions lamellaires des cellules alvéolaires dans le poumon du raton. J. Ultrastruct. Res. 3, 302 (1960).
- Casola, P.G., P.M. Macdonald, W.McMurray, F. Pommer:
Concerning the Identity Phosphatidic Acid Phosphohydrolase and Phosphatidglycerolphosphate Phosphohydrolase in Rat Lung Lamellar bodies. Experimental Lung Research. 3, 1 (1982).
- Chamberlain, D.W., C. Nopajaronsti, and G.T. Simon:
Ultrastructure of the pulmonary lymphoid tissue. Am.Rev. Respir. Dis. 108, 621 (1973).
- Chevallier, G., and A.J. Collet:
In vivo incorporation of choline-3H, leucine-3H and galactose-3H in alveolar type II pneumocytes in relation to surfactant synthesis. A quantitative radioautographic study in mouse by electron microscopy. Anat. Record. 174, 289 (1972).
- Chinard, F.P.:
Exchanges across the alveolar-capillary barrier. In: The Pulmonary Circulation and Interstitial Space, edited by A.P. Fishman and H.H. Hecht. Chicago: Univ. of Chicago Press. 79, (1969).
- Clements, J.A.:
Pulmonary surfactant. Am. Rev. Resp. Diseases. 101, 984 (1970).
- Cheng, H., and C.P. Leblond:
Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am. J. Anat. 141, 537 (1974).

- Chiasson, R.B. Laboratory Anatomy of the White Rat. Dubuque, Iowa: William C. Brown (1958).
- Cirelli, E.: Elektronenmikroskopische Analyse der prä- und postnatalen Differenzierung des Epithels der oberen Luftwege der Ratte. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 74, 132 (1966).
- Clara, M.: Zur Histobiologie des Bronchialepithels. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 41, 321 (1937).
- Cohrs, P., R. Jaffeé, and H. Messen (Editors): Pathologie der Laboriumstiere, Berlin: Springer (1958).
- Corrin, B., and A.E. Clark: Lysosomal aryl sulphatase in pulmonary alveolar cells. Histochemie. 15, 95 (1968).
- Conradi, C., P.H. Burri, Y. Kapanci, F.R. Robinson, and E.R. Weibel: Lung changes after beryllium inhalation. Arch. Environ. Health. 23, 348 (1971).
- Crapo, J.D., B.E. Barry, H.A. Foscue, J. Shelburne: Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of oxygen. Am. R. Resp. Dis. 122, 122 (1980).
- Cross, B.A., A. Guz, S.K. Jain, S. Archer, J. Stevens, and F. Reynolds: The effect of anaesthesia of the airway in dog and man: A study of respiratory reflexes, sensations and lung mechanics, Clin. Sci. Mol. Med. 50, 439 (1976).
- Cross, C.E., M.G. Mustafa, P. Peterson, and J.A. Hardie: Pulmonary alveolar macrophage. Arch. Internal Med. 127, 1069 (1971).
- Cutz, E., W. Chan, V. Wong, and P.E. Conen: Endocrine cells in rat fetal lungs: Ultrastructural and histochemical study. Lab. Invest. 30, 458 (1974).
- Cutz, E., W. Chan, V. Wong, and P.E. Conen: Ultrastructure and fluorescence histochemistry of endocrine (APUD-type) cells in tracheal mucosa of human and various animal species. Cell Tissue Res. 158, 425 (1975).
- Cutz, E., and P.E. Conen: Ultrastructure and cytochemistry of Clara cells. Am.J. Pathol. 62, 127 (1971).
- Czopek, J.: Vascularization of respiratory surfaces in some caudata. Copeia. 3, 576 (1962).

- Dahlgren, S.E., H. Dalen, and T. Dalhamn:
Ultrastructural observations on chemically induced inflammation in guinea pig trachea. *Virchows Arch. <Zellpathol>*. 22, 211 (1972).
- Daly, I., and C. Hebb:
Pulmonary and Bronchial Vascular Systems: Their Reactions Under Controlled Conditions of Ventilation and Circulation, Arnold, London, England. 72, (1966).
- Daniele, R.P., D.J. Gorenberg, and C.C. Beacham:
Studies on the origin and life history of bronchoalveolar lymphocytes, *Am. Rev. Respir. Dis.* 115, (Supplement, 52) (1977).
- Darrah, H.K., and J. Hedley-White:
Rapid incorporation of palmitate into lungs: Site and metabolic fate, *J. Appl. Physiol.* 34, 205 (1973).
- De Duve, C., and P. Baudhin:
Peroxisomes (microbodies and related particles), *Physiol. Rev.* 46, 323 (1966).
- De Duve, C.:
Biochemical studies on the occurrence, biogenesis and life history of mammalian peroxisomes. *J. Histochem. Cytochem.* 21, 941 (1973).
- DeHoff, R.E., and F.N. Rhines:
Quantitative Microscopy. New York: McGraw Hill (1968).
- Dellmann, H.P.:
Veterinary histology. Philadelphia: Lea and Febiger (1971).
- Del Vecchio, P.J., J.W. Ryan, A. Chung, U.S. Ryan:
Capillaries of the adrenal cortex possess aminopeptidase A and angiotensin-converting enzyme activities. *Biochem. J.* 186, 605 (1980).
- De Robertis, E:
Ultrastructure and function in some neurosecretory systems, in *Neurosecretion: Proceedings of the International Symposium on Neurosecretion*. H. Heller and R.B. Clark, ed., Academic Press, London and New York. (1962).
- Donald, M., J. Gil, E.R. Weibel:
Morphometric Study of Rat Lung Cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 123, 533 (1981).
- Donaldson, H.H.
The Rat: Data and Reference Tables for the Albino Rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway Rat (*Mus norvegicus*). *Memoirs of the Wistar Institute of Anatomy and Biology*, Nr. 6, Philadelphia: Institute of Anatomy and Biology. (1924).

- Drasch, O.: Zur Frage der Regeneration des Trachealepithels mit Rücksicht auf die Karyogenese und die Bedeutung der Becherzellen. Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. Abt. III. 83, 341 (1881).
- Eaton, J.R., Jr., and M.R. Fedde: Identification of two populations of biogenic aminecontaining cells in the mouse lung. Cell Tissue Res. 176, 243 (1977).
- Ebert, R.V., and M.J. Terracio: Observation of the secretion on the surface of the bronchioles with the scanning electron microscope, Am. Rev. Respir. Dis. 112, 491 (1975).
- Ebert, R.G., R.S. Kronenberg, and M.J. Terracio: Study of the surface secretion of the bronchiole using radioautography. Am. Rev. Respir. Dis. 114, 567 (1976).
- Ebinger, P.: Vergleichend-quantitative Untersuchungen an Wild- und Laborratten. Z. Tierzucht Züchtungsbiol. 89, 34 (1972).
- El-Bermiani, I. Al-Walid: Innervation of the rat lung; acetylcholinesterase-containing nerves of the bronchial tree. Am. J. Anat. 137, 19 (1973).
- Ellenberger, W., and H. Baum. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere, 18. Aufl. Berlin: Springer-Verlag (1943).
- Emery, J.: The Anatomy of the Developing Lung. Lavenham: Lavenham Press (1969).
- Enerbäck, L.: Mast cells in rat gastrointestinal mucosa, 2. Dye-binding and metachromatic properties, Acta Pathol. Microbiol. Scand. <A>. 66, 303 (1966).
- Enerbäck, L.: Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 4. Monoamine storing capacity, Acta Pathol. Microbiol. Scand. <A>. 67, 365 (1966).
- Enerbäck, L., and J. Jarlstedt: A cytofluorometric and radiochemical analysis of the uptake and turnover of 5-Hydroxytryptamine in mast cells, J. Histochem. Cytochem. 23, 128 (1975).
- Engström, H.: The structure of tracheal cilia. Acta Otolaryngol. (Stockh). 39, 364 (1951).
- Ericson, L.E., R. Hakanson, B. Larson, Ch. Owman, and F. Sundler: Fluorescence and electron microscopy of amine-storing enterochromaffin-like cells in tracheal epithelium of mouse. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 124, 532 (1972).

- Etherton, J.E., and D.M. Conning:
Early incorporation of labelled palmitate into mouse lung. *Experientia*. 27, 554 (1971).
- Etherton, J.E., D.M. Conning, and G.R.N. Jones:
The demonstration of mouse lung lactate-yellow tetrazolium reductase. *Histochemie*. 33, 287 (1973).
- Etherton, J.E., D.M. Conning, and B. Corrin:
Autoradiographical and morphological evidence for apocrine secretion of dipalmitoyl lecithin in the terminal bronchiole of the mouse lung. *Am.J.Anat.* 138, 11 (1973).
- Evans, M.J., R.J. Stephens, and G. Freeman:
Effects of nitrogen dioxide on cell renewal in the rat lung. *Arch. Internal. Med. Symp.* 9, 197 (1971).
- Evans, M.J., L.V. Johnson, R.J. Stephens, G. Freeman:
Renewal of the terminal bronchiolar epithelium in the rat following exposure to NO₂ or O₃. *Lab. Invest.* 35, 246 (1976).
- Farquhar, M., and G. Palade:
Junctional complexes in various epithelia. *J. Cell. Biol.* 17, 375 (1968).
- Farris, E. J., and J.Q. Griffith:
The rat in laboratory investigation, Ed. 2. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. (1949).
- Faulkner, C.S.: The role of the granular pneumonocyte in surfactant metabolism. *Arch. Pathol.* 87, 521 (1969).
- Fawcett, D.W., and K.R. Porter:
A study of the fine structure of ciliated epithelia. *J. Morphol.* 94, 221 (1954).
- Fawcett, D.W.: The Cell; Its Organelles and Inclusions. W.B. Saunders, Philadelphia. 423 (1966).
- Feyrter, F.: Zur Normung der Silberimprägnation neuraler und nicht neuraler Gewebe. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*. 320, 551 (1951).
- Ferin, J.: Pulmonary alveolar pores and alveolar macrophage mediated particle clearance. *Anat. Rec.* 203, 265 (1982).
- Fillenz, M., and M.I. Woods:
Sensory innervation of airways, in Breathing, Hering-Breuer Centenary Symposium, Ciba Foundation, J. & A. Churchill, London, England. 101 (1970).

- Fillenz, M., and J.C. Widdicombe:
Receptors of the lungs and airways, in Handbook of Sensory Physiology III/I, Enteroreceptors, E. Neil, ed., Springer-Verlag, Berlin, W. Germany. 81 (1972).
- Fishman, A.P., and H.H. Hecht:
The Pulmonary Circulation and Interstitial Space. Chicago: Univ. of Chicago Press (1969).
- Fletcher, K., and I. Wyatt:
The action of paraquat on the incorporation of palmitic acid into dipalmitoyl lecithin in mouse lungs, Br. J. Exp. Pathol. 53, 225 (1972).
- Ford, J.O., R.F. Dodson, M. Glenn Williams:
An ultrastructural study of the blood/air barrier in the guinea-pig. Am. Rev. Respir. Dis. 58, 70 (1984).
- Forrest, J.B.:
Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. The normal guinea-pig lung. Respir. Physiol. 24, 191 (1975).
- Fournier, M., F. Vai, J.P. Derenne, and R. Pariente:
Bronchial lymphoepithelial modules in the rat: morphologic features and uptake and transport of exogenous proteins. Am. Rev. Respir. Dis. 116, 685 (1977).
- Frankenhaeuser, C.: Untersuchungen über den Bau der Tracheo-Bronchial-Schleimhaut, Thesis. St. Petersburg, Buchdruckerei der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften (1879).
- Fredricsson, B.: The distribution of alkaline phosphatase in the rat lung. Acta Anat. (Basel). 26, 246 (1956).
- Freeman, J.A.: Fine structure of the goblet cell mucous secretory process. Anat. Rec. 144, 341 (1962).
- Freeman, J.A.: Goblet cell fine structure. Anat. Rec. 154, 121 (1966).
- Freudenberger, C.A.:
A comparison of the Wistar albino rat and the Long-Evans hybrid strain of Norway rat. Am. J. Anat. 50, 393 (1932).
- Freyberg:
Biologie der Ratte in Zahlen. Z. Hyg. Zool. Schäd. Bek. 8/9 (1944).
- Friedmann, I., and E.S. Bird:
Ciliary structure, ciliogenesis, microvilli (electron microscopy of the mucosa of the upper respiratory tract). Laryngoscope. 81, 1852 (1971).

- Fröhlich, F.: Die "Helle zelle" der Bronchialschleimhaut und ihre Beziehungen zum Problem der Chemoreceptoren. Frankfurt Z. Pathol. 60, 517 (1949).
- Fung, Y.C., and S.S. Sobin:
Theory of sheet flow in lung alveoli. J. Appl. Physiol. 26, 472 (1969).
- Gordon, H.A., and B.S. Wostmann:
Morphological studies on the germfree albino rat. Anat. Rec. 137, 65 (1960).
- Giddens, W.E., Jr., C.K. Whitehair, and G.R. Carter:
Morphologic and microbiologic features of trachea and lungs in germfree, defined flora, conventional, and chronic respiratory disease-affected rat. Am. J. Vet. Res. 32, 115 (1971).
- Gil, J., P. Untersee, and E.R. Weibel:
The structure of osmiophilic lamellated bodies of granular alveolar epithelial cells (type II) of mammalian lungs. Lab. Invest. In press (1971).
- Gil, J., and E.R. Weibel:
Extracellular lining of bronchioles after perfusion-fixation of rat lungs for electron microscopy. Anat. Record. 169, 185 (1971).
- Gil, J., J.M. Mc Niff: Distribution of vesicles in cells of air-blood barriers in rabbit. J. Appl. Physiol. 50, 344 (1981).
- Gil, J., J.M. Mc Niff:
Interstitial Cells at the Boundary between Alveolar and Extraalveolar Connective Tissue in the lung. J. of Ultras. Res. 76, 149 (1981).
- Gillis, C.N., B.R. Pitt:
The fate of circulation amines within the pulmonary circulation. Ann. Rev. Physiol. 44, 281 (1982).
- Glaubert, A.M.: Electron microscopy of lipids and membranes. J. Roy. Microscop. Soc. 88, 49 (1967).
- Gmelich, J.R., K. Bensch, and A.A. Liebow:
Cells of Kultschitzky type in bronchioles and their relations to the origin of peripheral carcinoid tumour. Lab. Invest. 17, 88 (1969).
- Goco, R.V., M.B. Kress, and O.C. Brantigan:
Comparison of mucous glands in the tracheobronchial tree of man and animals, Ann. N. Y. Acad. Sci. 106, 555 (1963).

- Goldfischer, S., U. Kikkawa, and L. Hoffman:
The demonstration of acid hydrolase activities in the inclusion bodies of type II alveolar cells and other lysosomes in the rabbit lung. *J. Histochem. Cytochem.* 16, 102 (1968).
- Gorenberg, D.J., and R.P. Daniele:
Characterization of immunocompetent cells recovered from the respiratory tract and tracheobronchial lymph node of normal guinea pigs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 114, 1099 (1976).
- Green, G.M.:
In defense of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 102, 691 (1970).
- Green, G.M.:
Alveolobronchial transport mechanism. *Arch. Intern. Med.* 131, 109 (1973).
- Green, G.M., G.J. Jakob, R.B. Low, and G.S. Davis:
Defense mechanismus of the respiratory membrane. *Am. Rev. Respir. Dis.* 115, 479 (1977).
- Greenberg, S.B., C.W. Lewis, and M.L. Levy:
The Clara cell: A brief review with illustrative ultrastructure. *Patologia (Mexico)*. 13, 463 (1975).
- Greene, E. Ch.:
Anatomy of the Rat. New York: Hafner Publishing Co. (1959).
- Greenwood, M.F., and P. Holland:
The mammalian respiratory tract surface: A scanning electron microscopic study. *Lab. Invest.* 27, 296 (1972).
- Gregson, R.L., M.J. Davey, and D.E. Prentice:
Postnatal development of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in the rat, *Rattus norvegicus*. *Lab. Anim.* 13, 231 (1979).
- Gregson, R.L., M.J. Davey, and D.E. Prentice:
Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in the laboratory-bred and wild rat, *Rattus norvegicus*. *Lab. Anim.* 13, 129 (1979).
- Greisen, O.:
The bronchial epithelium: Nucleic acid content in morphologically normal, metaplastic and neoplastic bronchial mucosae, *Acta Otolaryngl. Stockh.* (Supplement 276) (1971).
- Hage, E.:
Histochemistry and fine structure of endocrine cells in foetal lungs of the rabbit, mouse and guinea-pig. *Cell Tissue Res.* 149, 513 (1974).
- Hagemann, E.:
Ratte und Maus. Versuchstiere in der Forschung. Berlin: Walter de Gruyter Co. (1960).

- Haies, D.M., J. Gil, E.R. Weibel:
Morphometric Study of Rat Lung Cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 123, 533 (1981).
- Hame, K., and F. Nagata:
A stereoscope observation of tracheal epithelium of mouse by means of the high voltage electron microscope. *J. Cell. Biol.* 45, 654 (1970).
- Hansell, M.M., and R.L. Moretti:
Ultrastructure of the mouse tracheal epithelium. *J. Morphol.* 128 (1969).
- Harris, C.C., M.B. Sporn, D.G. Kaufman, J.M. Smith, F.E. Jackson, and U. Saffiotti: Histogenesis of squamous metaplasia in the hamster tracheal epithelium caused by vitamin A deficiency or benzo (a) pyrene-ferric oxide. *J. Natl. Cancer Inst.* 48, 743 (1972).
- Harris, C.C., D.G. Kaufman, F. Jackson, J.M. Smith, P. Dedick, and U. Saffiotti: Atypical cilia in the tracheobronchial epithelium of the hamster during respiratory carcinogenesis. *J. Pathol.* 114, 17 (1974).
- Harris C., A. Frank, L. Barrett, E. McDowell, B. Trump, and L. Paradise:
Cytokinetics in the respiratory epithelium of the hamster, cow and man. *J. Cell. Biol.* 67, 158 a (1975).
- Harris, C.C., M.B. Sporn, D.G. Kaufman, J.M. Smith, M.S. Baker, and U. Saffiotti: Acute ultrastructural effects of benzo (a) pyrene and ferric oxide on the hamster tracheobronchial epithelium. *Cancer Res.* 31, (1977).
- Hatasa, K., and T. Nakamura:
Electron microscopic observations of lung alveolar epithelial cells of normal young mice with spezial reference to formation and secretion of osmiophilic lamellar bodies. *Z. Zellforsch.* 68, 266 (1965).
- Hayashi, M., and G.L. Huber:
Quantitative differences in goblet cells in the tracheal epithelium of male and female rats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 115, 595 (1977).
- Hebel, R., M.W. Stromberg:
Anatomy and Embryology of the Laboratory of Rat. *Bio Med Verlag, Wörthsee* (1986).
- Heiss, R.:
Der Atmungsapparat. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. W. von Mollendorff, ed., Springer, Berlin, W. Germany. 709 (1936).
- Henle, J.:
Symbolae ad anatomicum villorum intestinalium imprimis eorum epithelii et vasorum lacteorum. *Commentatis Academica*, Berlin (1837).

- Hill, M.: The Mast Cell. Washington, D.C.: Butterworth. 181 (1965).
- Hillebrand, A.: Über eine einheitliche Lappungsnomenklatur der Lungen und Lebern unserer Laboratoriumstiere. Z. Versuchstierkd. 7, 49 (1965).
- Hochstrasser, K., R. Reichert, E. Werle, and H. Haendle: New proteinase inhibitors in the secretion of some mucous membranes of the human body, in *Proteids of the Biological Fluids*, H. Peeters, ed., Pergaman, Oxford, England. 417 (1973).
- Hoffmann, G.: Abriss der Laboratoriumstiere. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag (1961).
- Holland, R.A.: Rate of O_2 dissociation from O_2 HB and relative combination rate of CO and O_2 in mammals at 37° C. *Resp. Physiol.* 7, 30 (1969).
- Hung, K.-S., M.S. Hertweck, J.D. Hardy, and C.G. Loosli: Ultrastructure of nerves and associated cells in bronchiolar epithelium of the mouse lung. J. Ultrastruct. Res. 43, 426 (1973).
- Hung, K.-S., M.S. Hertweck, J.D. Hardy, and C.G. Loosli: Electron microscopic observations of nerve endings in the alveolar walls of mouse lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 108, 328 (1973).
- Hung, K.-S., and C.G. Loosli: Bronchiolar neuro-epithelial bodies in the neonatal mouse lungs. *Am. J. Anat.* 140, 191 (1974).
- Hunninghake, G.W., and A.S. Fauci: Immunological reactivity of the lungs. I. A guinea pig model for the study of pulmonary mononuclear cell subpopulations, *Cell Immunol.* 26, 89 (1976).
- Ikeda, H.: The effects of freeze-substitution media on the ultrastructure of inclusion bodies in type II pneumocytes of mouse lung processed by the cryofixation method. *Journal of Electron Microscopy* (Tokyo). 33, 242 (1984).
- Inoue, S., and J.C. Hogg: Intercellular junctions of the tracheal epithelium in guinea pigs. *Lab. Invest.* 31, 68 (1984).
- Iravani, J., and A. Van As: Mucus transport in the tracheobronchial tree of normal and bronchitic rat. *J. Pathol.* 106, 81 (1972).

- Iwatsuki, J.: Mucopolysaccharide on the surface of the alveolar epithelium of the rat. *Acta histochemica et cytochemica*. 13, 6 (1980).
- Jaffé, R.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Springer (1931).
- Jaim-Etcheverry, G., and L.M. Ziehler: Cytochemistry of 5-hydroxytryptamine at the electron microscope level. I. Study of the specificity of the reaction in isolated blood platelets, *J. Histochem. Cytochem.* 16, 162 (1968).
- Jeffery, P.K., and L. Reid: The ultrastructure of normal large bronchi. *Bronches*. 23, 368 (1973).
- Jeffery, P., and L. Reid: Intraepithelial nerves in normal rat airways: A quantitative electron microscopic study. *A. Anat.* 114, 35 (1973).
- Jeffery, P.K., and L. Reid: New observations of rat airway epithelium: a quantitative and electron microscopic study. *J. Anat.* 120, 295 (1975).
- Jennings, M., and H. Florey: Autoradiographic observations on the mucous cell of the stomach and intestine. *Q.J.Exp. Physiol.* 41, 131 (1956).
- Jones, R., and L. Reid: The effect of pH on alcian blue staining of epithelial acid glycoproteins. I. Sialomucins and sulphomucins (singly or in simple combinations), *Histochem. J.* 5, 9 (1973).
- Jones, R., P. Bolduc, and L. Reid: Goblet cell glycoprotein and tracheal gland hypertrophy in rat airways: The effect of tobacco smoke with or without the anti-inflammatory agent phenylmethyloxadiazole. *Br.J.Exp. Pathol.* 54, 229 (1973).
- Kaltreider, H.B.: Expression of immune mechanismus in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113, 347 (1976).
- Kapanci, Y., R. Tosco, J. Eggermann, and V.E. Gould: Oxygen pneumonitis in man. Light and electron microscope morphometric studies. *Chest*. 62, 162 (1972).
- Karrer, H.E.: Electron microscope study of bronchiolar epithelium of normal mouse lung: Preliminary report. *Exp. Cell. Res.* 10, 237 (1956).

- Kazmierowski, J.A., R.P. Aduan, and H.V. Reynolds:
Pulmonary host defense: Coordinated interaction of mechanical, cellular and humoral immune systems of the lung, *Bull. Eur. Physiopathol. Respir. (Nancy)*. 13, 103 (1977).
- Kennedy, E.P.: Biosynthesis of complex lipids, *Fed. Proc.* 20, 934 (1961).
- Kikkawa, Y., and L.Hoffmann:
The demonstration of acid hydrolase activities in the inclusion bodies of type II alveolar cells and other lysosomes in the rabbit lung. *J. Histochem. Cytochem.* 16, 102 (1968).
- Kikkawa, Y., E.K. Motoyama, and L. Gluck:
Study of the lungs of fetal and newborn rabbits. *Am. J. Pathol.* 52, 177 (1968).
- Kikkawa, Y.: Morphology of the alveolar lining layer. *Anat. Rec.* 167, 389 (1970).
- Kilburn, K.H.: A hypothesis for pulmonary clearance and its implications. *Am. Rev. Respir. Dis.* 98, 449 (1968).
- King, H.D.: The growth and variability in the body weight of the Norway rat (*Mus norvegicus*). *Anat. Rec.* 25, 79 (1923).
- Kirkeby, S., and P. Romert:
Argyrophilic cells in the larynx of the guinea-pig demonstrated by the method of Grimelius. *J. Anat.* 123, 87 (1977).
- Kisch, B.: Electron microscopy of the lungs in acute pulmonary edema. *Exp. Med. Surg.* 16, 17 (1958).
- Kistler, G.S., P.R.B. Caldwell, and E.R. Weibel:
Pulmonary pathology of oxygen toxicity. II. Electron microscopic and morphometric study of rat lungs exposed to 97% O₂ at 258 Torr.
Aerospace Med. Res. Lab. Annual Summary Rept. Nr. 2 (1966).
- Klaus, M.H., O.K. Reiss, W.H. Tooley, C. Piel, J.A. Clements:
Alveolar epithelial cell mitochondria as a source of the surface lung lining. *Science.* 137, 750 (1962).
- Klika, E., and P. Petrik:
A study of the structure of the lung alveolus and bronchiolar epithelium (a histological and histochemical study using the method of membranous preparations). *Acta Histochem. (Jena)*. 20, 331 (1965).

- Klika, E. and L. Antalíkova:
Morphology of the terminal sac period in the rat lung (light and electronmicroscopic study). *Folia Morphol. (Praha)*. 22, 194 (1974).
- Knoche, H.: *Lehrbuch der Histologie*. Springer Verlag (1979).
- Kölliker, A.: Zur Kenntnis des Baues der Lunge des Menschen. *Verh. Physik. Med. Ges. Würzburg*. 16, 1 (1881).
- Konradova, V.: The ultrastructure of the tracheal epithelium in the rabbit. *Folia Morphol. (Praha)*. 14, 210 (1966).
- Korhonen, L., E. Holopainen, and M. Paavolainen:
Some histochemical characteristics of tracheo-bronchial tree and pulmonary neoplasms. *Acta Histochem. (Jena)*. 32, 57 (1969).
- Kuhn, C., III, L.A. Callaway, and F.B. Askin:
The formation of granules in the bronchiolar Clara cells of the rat. I. Electron microscopy. *J. Ultrastruct. Res.* 49, 387 (1974).
- Kuhn, C., III, and L.A. Callaway:
The formation of granules in the bronchiolar Clara cells of the rat. II. Enzyme cytochemistry. *J. Ultrastruct. Res.* 53, 66 (1975).
- Kuhn, C., III:
The cells of the lung and their organelles. In *The Biochemical Basis of Pulmonary Function*. R.G. Crystal, ed., Marcel Dekker, New York. 3 (1976).
- Kuhn, C.: Ciliated and Clara cells in Lung Cells in Disease. A. Bouhuys, ed., Elsevier/North-Holland Biomedical Press. 91 (1976).
- Kuhn, C.: Ultrastructure and cellular functions in the distal lung. *Monogr. Pathol.* 19, 1 (1978).
- Kuttan, R., R.D. Spall, R.C. Puhamell, I.G. Sipes, E. Meezan, K. Brendel:
Preparation and composition of alveolar extracellular matrix and incorporated basement membrane. *Lung* 159, 333 (1981).
- Lane, B.P., R. Gordon:
Regeneration of rat tracheal epithelium after mechanical injury. I. The relationship between mitotic activity and cellular differentiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145, 1139 (1974).
- Iaros, C.K.: Local chemical regulation of the flow resistance in the bronchial tree and pulmonary circulation. *Respiration*. 28, 120 (1971).

- Larsell, O.: Nerve terminations in the lung of the rabbit. *J. Comp. Neurol.* 33, 105 (1921).
- Lauweryns, J.M., M. Cokelaere, and P. Theunynck:
Neuroepithelial bodies in the respiratory mucosa of various mammals: A light optical, histochemical and ultrastructural investigation. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 135, 569 (1972).
- Lauweryns, J.M., and M. Cokelaere:
Intrapulmonary neuroepithelial bodies: Hypoxia-sensitive neuro (chemo-) receptors, *Experientia.* 29, 1384 (1973).
- Lauweryns, J.M., and M. Cokelaere:
Hypoxia-sensitive neuroepithelial bodies: Intrapulmonary secretory neuroreceptors modulated by the CNS. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 145, 521 (1973).
- Lauweryns, J.M., M. Cokelaere, and P. Theunynck:
Serotonin producing neuroepithelial bodies in rabbit respiratory mucosa, *Science.* 180, 410 (1973).
- Lauweryns, J.M., M. Cokelaere, P. Theunynck, and M. Deleersnyder:
Neuroepithelial bodies in mammalian respiratory mucosa: Light optical, histochemical and ultrastructural studies. *Chest.* 65, 22 (1974).
- Lauweryns, J.M., J.H. Baert:
Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. *Am. Rev. Resp. Dis.* 115, 625 (1977).
- Leeson, T., C. Leeson:
Histology. 2. Edition. U.B. Saunders Company (1970).
- Lever, J.D., P.R. Lewis, and J.D. Boyd:
Observations on the fine structure and histochemistry of the carotid body in the cat and rabbit. *J. Anat.* 93, 478 (1959).
- Liebich, H.-G.: Die segmentale Gliederung der Lunge der weissen Ratte (*Rattus norvegicus*). *Zentralbl. Veterinärmed. (C)* 3, 243 (1974).
- Low, F.N., and C.W. Daniels:
Electron microscopy of the rat lung. *Anat. Rec.* 113, 437 (1952).
- Luna, L.G.: *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, ed. 3, McGraw-Hill, New York. 185 (1972).
- Luciano, L., E. Reale, and H. Ruska:
Über eine chemorezeptive Sinneszelle in der Trachea der Ratte, *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 85, 850 (1968).

- Luciano, L. E. Reale, and H. Ruska:
 Bürstenzellen im Alveolarepithel der Rattenlunge. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 95, 198 (1969).
- Luciano, L., and E. Reale:
 Die innervation des Bronchialepithels, in *Septième Congrès International de Microscopie Électronique*, vol. III, P. Favard, ed., Société Française de Microscopie Électronique. 719 (1970).
- Macklem, P.T., D.F. Proctor, and J.C. Hogg:
 The stability of peripheral airways. *Respir. Physiol.* 8, 191 (1970).
- Macklin, C.C.:
 Pulmonary sumps, dust accumulations, alveolar fluid, and lymph vessels. *Acta Anat. (Basel)*. 23, 1 (1955).
- Mahvi, D., H. Bank, and R. Harlay:
 Morphology of a naphthalene-induced bronchiolar lesion. *Am. J. Pathol.* 86, 559 (1977).
- Manebe, T.:
 Freeze-fracture study of alveolar lining layer in adult rat lungs. *J. Ultrastruct. Res.* 69, 86 (1979).
- Mariassy, A.T., C. G. Plopper, and D.L. Dungworth:
 Characteristics of bovine lung as observed by scanning electron microscopy. *Anat. Rec.* 183, 13 (1975).
- Martinez-Tello, F.J., D.G. Braun, and W.A. Blanc:
 Immunoglobulin production in bronchial mucosa and bronchial lymph nodes, particularly in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Immunol.* 101, 989 (1968).
- Matsuba, K. T. Takizawa, and W.M. Thurlbeck:
 Oncocytes in human bronchial mucous glands. *Thorax*. 27, 181 (1972).
- Matulionis, D.H.:
 Light and electron microscopic study of the effects of ZnSO_4 on mouse nasal respiratory epithelium and subsequent responses. *Anat. Rec.* 183, 63 (1975).
- Mayrhofer, G., H. Bazin, and J.L. Gowans:
 Nature of cells binding anti-IgE in rats immunized with *Nippostrongylus brasiliensis*: IgE synthesis in regional nodes and concentration in mucosal mast cells, *Eur. J. Immunol.* 6, 537 (1976).

- McCarthy, C., and L. Reid:
Acid mucopolysaccharide in the bronchial tree in the mouse and rat (sialomucin and sulphate). *Q.J.Exp. Physiol.* 49, 81 (1964).
- McDowell, E.M., L.A. Barrett, C.C. Harris, and F. Trump:
Abnormal cilia in human bronchial epithelium. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 100, 429 (1976).
- Meban, C.:
Thickness of the air-blood barriers in vertebrate lungs. *J. Anat.* 131, 299 (1980).
- Meyrick, B., and L. Reid:
The alveolar brush cell in rat lung: A third pneumocyte. *J. Ultrastruct. Res.* 23, 71 (1968).
- Meyrick, B., and L. Reid:
The alveolar wall. *Br. J. Dis. Chest.* 64, 121 (1970).
- Meyrick, B., and L. Reid:
Nerves in rat intraacinar alveoli: An electron microscopic study. *Respir. Physiol.* 11, 367 (1971).
- Miller, W.S.:
The lung, ed. 2. Charles C. Thomas, Springfield, III. 58 (1917).
- Miller, W.S.:
The epithelium of the lower respiratory tract. In *Special Cytology*, ed. 2, E.V. Cowdrey, ed., Hafner, New York. 131 (1932).
- Monteiro-Riviere, N.A., and J.A. Popp:
Ultrastructural characterization of the nasal respiratory epithelium in the rat. *Am. J. Anat.* 169, 31 (1984).
- Moosave, H., P. Smith, and D. Heath:
The Feyrter cell in hypoxia. *Thorax.* 28, 729 (1973).
- Munger, B.L.:
A light and electron microscopic study of cellular differentiation in the pancreatic islets of the mouse. *Am. J. Anat.* 103, 275 (1958).
- Neuhäuser, G., and E.Ch. Dingler:
Lungenwachstum im Säuglingsalter (Untersuchungen an der Albinoratte). *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 123, 32 (1962).
- Newhouse, M., J. Sanchis, and J. Bienenstock:
Lung defense mechanisms. 2. *N. Engl. J. Med.* 295, 1045 (1976).

- Niden, A.H., and E. Yamada:
Some observations of the fine structure and function of the non-ciliated bronchiolar cells. In *Electron Microscopy*. Kyoto, Maruzen Co., Tokyo, Japan. 2, 599 (1966).
- Niden, A.H.:
Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism. *Science*. 158, 1323 (1967).
- Norman, T.C.:
Neurosecretion by exocytosis, in *International Review of Cytology*. G.H. Bourne and J.F. Danielli, ed., Academic Press, New York. 46, 2 (1976).
- Nowell, J.A., and W.S. Tyler:
Scanning electron microscopy of the surface morphology of mammalian lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 103, 313 (1971).
- O'Hare, K.H.;
Fine structural observations of ruthenium red binding in developing and adult rat lung. *Anat. Rec.* 178, 267 (1974).
- Paintal, A.S.:
Thoracic receptors connected with sensation. *Br. Med. Bull.* 33, 169 (1977).
- Parkinson, D.R., and R.J. Stephens:
Morphological surface changes in the terminal bronchiolar region of NO₂-exposed rat lung. *Environ. Res.* 6, 37 (1973).
- Pavelka M., H.R. Rouge, and G. Stockinger:
Vergleichende untersuchungen am Trachealepithel verschiedener Säuger. *Acta. Anat. (Basel)*. 94, 262 (1976).
- Pearse, A.G.E.:
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J.Histochem. Cytochem.* 17, 303 (1969).
- Pearse, A.G.E.:
Histochemistry, Theoretical and Applied. ed. 3. Churchill Livingstone, London, England. 311 (1973).
- Pearse, A.G.E.:
The APUD concept and its implications in pathology. In *Pathology Annual*, S.H. Sommers, ed., Appleton-Century-Crofts, New York. 27 (1974).
- Peterson, M., and C. Leblond:
Synthesis of complex carbohydrates in the Golgi region, as shown by radioautography after injection of labelled glucose. *J. Cell. Biol.* 21, 743 (1964).

- Petrik, P.: Fine structural identification of peroxisomes in mouse and rat bronchiolar and alveolar epithelium. *J. Histochem. Cytochem.* 19, 339 (1971).
- Petrik, P., and A.J. Cellet:
Quantitative electron microscopic autoradiography of in vivo incorporation of 3 H-choline, 3H-leucine, 3H-acetate and 3H-galactose in non-ciliated bronchiolar (Clara) cells of mice. *Am. J. Anat.* 139, 519 (1974).
- Pinkett, M.O., C.R. Cowdrey, and P.C. Nowell:
Mixed hematopoietic and pulmonary origin of alveolar macrophages as demonstrated by chromosome markers. *Am. J. Pathol.* 48, 859 (1966).
- Plopper, C.G., L.H. Hill, A.T. Marissay:
Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial cell (Clara-cell) of mammalian lung. A comparison of rabbit, guinea-pig, rat, hamster and mouse. *Exp. Lung Res.* 1, 139 (1980).
- Reznik-Schüller, H.: Ultrastructural alterations of APUD cells during nitrosamine-induced lung carcinogenesis. *J. Pathol.* 121, 79 (1977).
- Rhodin, J.: Ultrastructure of the tracheal ciliated mucosa in rat and man. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 68, 964 (1959).
- Rhodin, J.A.G.: An Atlas of Ultrastructure. ed.1, W.B. Saunders, Philadelphia. 82 (1963).
- Rhodin, J., and T. Dalhamn:
Electron microscopy of the tracheal ciliated mucosa in rat. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 44, 345 (1956).
- Rhodin, J.: Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J. Ultrastruct. Res.* 25, 452 (1968).
- Richardson, J.B., J.C. Hogg, T. Bouchard, and D.L. Hall:
Localization of antigen in experimental bronchoconstriction in guinea-pigs. *J. Allergy, Clin. Immunol.* 52, 172 (1973).
- Richardson, J., T. Bouchard, and C.C. Ferguson:
Uptake and transport of exogenous proteins by respiratory epithelium. *Lab. Invest.* 35, 307 (1976).
- Riley, J.F.: Tissue mast cells: distribution and significance. *Can. Biochem.* 39, 633 (1961).

- Ross, R., and E.P. Benditt:
Wound healing and collagen formation. V.
Quantitative electron microscope radioautographic
observations of proline-H³ utilization by
fibroblasts. *J. Cell Biol.* 27, 83 (1965).
- Roth, S.I., E. Olen, and L.S. Hansen:
The eosinophilic cells of the parathyroid (oxy-
phil cells), salivary (oncocytes) and thyroid
(Hurthle cells) glands. *Lab. Invest.* 11, 933
(1962).
- Roth, J.: The Clara cells and the pulmonary surfactant
system. *Exp. Pathol. (Jena)*. 8, 305 (1973).
- Ryan, S.F.: The structure of the interalveolar septum of the
mammalian lung. *Anat. Record.* 165, 467 (1969).
- Ryan, U.S.: The endothelial cell surface. *Biorheology.* 21,
39 (1984).
- Ryan, U.S.; The ultrastructural basis of endothelial cell
surface functions. *Biorheology.* 21, 155 (1984).
- Said, S.I.: The lung as an metabolic organ. *New Engl. J.*
Med. 279, 1330 (1968).
- Sanders, R.L., R.J. Hassett, A.E. Vatter:
Isolation of lung lamellar bodies and their
conversion to tubular myelin figures in vitro.
Anat. Rec. 198, 485 (1980).
- Scarpelli, E.M.: The Surfactant System of the Lung. Philadelphia;
Lea and Febiger (1968).
- Schlesinger, R.B., and L.A. McFadden:
Comparative morphometry of the upper bronchial
tree in six mammalian species. *Anat. Rec.* 199,
99 (1981).
- Schmidt, G.: Weisse Mäuse, Ratte und Meerschweinchen. Minden:
Philler (1959).
- Schneeberger, E.E., and M.J. Karnowsky:
The influence of intravascular fluid volume on
the permeability of newborn and adult mouse
lungs to ultrastructural protein tracers. *J.*
Cell Biol. 49, 319 (1971).
- Schneeberger, E.E., and J.M. Karnovsky:
The ultrastructural basis of alveolar-capillary
membrane permeability to peroxidase used as a
tracer. *J. Cell Biol.* 37, 781 (1968).
- Schul'ga, M.I.: Islet receptors of the lungs. *Fed. Proc.* 24,
T605 (1965).

- Schumacher, G.H., H. Fanghänel, and E. Schultz:
The rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout) in
practical laboratory work. *Folia morphol.*
(Warsz.). 32, 79 (1973).
- Schulze, F.E.: Epithel- und Drüsenzellen. *Arch. Mikrosk. Anat.*
EntwMech. 3, 137 (1867).
- Seebach, H.B., and R. Schoeler:
Das lympho-epitheliale System der Rattenlunge
bei experimenteller Quarzstaub-Belastung.
Virchows. Arch. <Pathol. Anat.>. 350, 205
(1970).
- Shaw, J.O.: Leucocytes in chemotactic-fragment-induced lung
inflammation. *Am. J. Pathol.* 101, 283 (1980).
- Shorter, R.G., J.L. Titus, and M.B. Divertie:
Cell turnover in the respiratory tract. *Dis.*
Chest. 46, 138 (1964).
- Sleigh, M.A.: Metachronism of cilia of metazoa, in *Cilia and*
Flagella. ed. 1, Pergamon Press, Oxford, Eng-
land, 287 (1974).
- Smith, P., D. Heath, and H. Moosavi:
The Clara cell. *Thorax*, 29, 147 (1974).
- Smith, G.: Structure of the normal rat larynx. *Lab. anim.*
11, 223 (1977).
- Sobin, S.S., Y.C. Fung, H.M. Tremmer, and T.H. Rosenquist:
Elasticity of the pulmonary alveolar
microvascular sheet. *Circulation Res.* 30, 440
(1972).
- Sonstegard, K.S., E. Cutz, and V. Wong:
Dissociation of epithelial cells from rabbit
trachea and small intestine with demonstration
of APUD endocrine cells. *Am. J. Anat.* 147, 357
(1976).
- Sorokin, S.P.: Reconstructions of centriole formation and
ciliogenesis in mammalian lungs. *J.Cell.Sci.* 3,
207 (1968).
- Sorokin, S.P.: A morphologic and cytochemical study on the
great alveolar cell. *J. Histochem. Cytochem.* 14,
884 (1967).
- Sorokin, S.P.: Properties of alveolar cells and tissues that
strengthen alveolar defenses. *Arch. Internal*
Med. 126, 450 (1970).
- Sorokin, S.P.: The cells of the lungs, in *Morphology of*
Experimental Respiratory Carcinogenesis. P.
Nettesheim, M.G.Hanna, Jr., and J.W. Deatherage,
Jr., ed., U.S. Atomic Energy Commission. 3
(1970).

- Spalding, I.W.: Isolation and characterization of rabbit lung lamellar bodies. *Exp. Lung Res.* 4, 171 (1983).
- Spencer, H., and R.G. Shorter:
Cell turnover in pulmonary tissues. *Nature.* 194, 880 (1962).
- Spicer, S.S., T.J. Leppi, and P.J. Stoward:
Suggestions for a histochemical terminology of carbohydrate-rich tissue components. *J. Histochem. Cytochem.* 13, 599 (1965).
- Spicer, S.S., and J.G. Henson:
Methods for localizing mucosubstances in epithelial and connective tissues, in *Methods and Achievements in Experimental Pathology*. E. Baynsz and G. Jasmin, ed., Karger, New York. 2, 78 (1967).
- Spicer, S.S., R. Frayser, G. Virella, and B.J. Hall:
Immunocytochemical localization of lysozyme in respiratory and other tissues, *Lab. Invest.* 35, 282 (1977).
- Spritzer, A.A., J.A. Watson, J.A. Auld, and M.A. Guetthoff:
Pulmonary macrophage clearance. The hourly rates of transfer of pulmonary macrophages to the oropharynx of the rat. *Arch. Environ. Health* 17, 726 (1968).
- Staub, N.:
The pathophysiology of pulmonary edema. *Human Pathol.* 1, 419 (1970).
- Staub, N., and E.L. Schulth:
Pulmonary capillary length in dog, cat and rabbit. *Resp. Physiol.* 5, 371 (1968).
- Steinberg, H., R. Greenwald, J. Sciuba, D. Das:
The effect of oxygen-derived free radicals on pulmonary endothelial cell function in the isolated perfused rat lung. *Exp. Lung Res.* 3, 163 (1982).
- Stimson, J.A.V., D.S. Hintz, A.M. Munster, and S.S. Spicer:
Immunocytochemical evidence for antibody binding to mast cell granules, *Exp. Mol. Pathol.* 26, 85 (1977).
- Stockinger, L.:
Beiträge zur Entwicklung und Ultrastruktur des Flimmersaumes, *Anat. Ges. Verh.* 59, 443 (1965).
- Stoeckenius, W.:
Some electron microscopical observations on liquid-crystalline phases in lipid-water system. *J. Cell Biol.* 12, 221 (1962).
- Stratton, C.J., H.Y. Wetzstein, and T. Hardy:
The ultrastructural histochemistry and

stereoscanning electron microscopy of the rodent and amphibian surfactant systems. *Anat. Rec.* 197, 431 (1980).

Sturgess, J., and L. Reid:

Secretory activity of the human bronchial mucous glands in vitro, *Exp. Mol. Pathol.* 16, 362 (1972).

Suzuki, Y.:

Fenestration of alveolar capillary endothelium in experimental pulmonary fibrosis. *Lab. Invest.* 21, 304 (1969).

Takenaga, A., M. Matsuda, T. Horai, H. Ikegami, and S. Hattori:

New technique of comparative studies on the same lung cancer cells by light microscopy and scanning electron microscopy. *Acta. Cytol.* (Baltimore). 21, 90 (1977).

Tenney, S.M., and J.E. Remmers:

Comparative quantitative morphology of the mammalian lung; diffusion area. *Nature* 197, 54 (1963).

Thierfelder, J.: Die Lungenfrisch- und trockengewichte sowie das anatomische Lungenvolumen bei der Albinoratte in verschiedenen Lebensaltern. *Morphol. Jahrb.* 99, 286 (1958).

Thurlbeck, W.M., D. Malaka, and K. Murphy:

Goblet cells in the peripheral airways in chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 112, 65 (1975).

Tombropoulos, E.G.: Fatty acid synthesis by subcellular fractions of lung tissue. *Science.* 146, 1180 (1964).

Torikata, C., H. Takeuchi, H. Yamaguchi, K. Kageyama:

Abnormal cilia in the bronchial mucosa: Case reports of nonsmoking women with bronchogenetic carcinomas and an experimental model in guinea-pigs. *Virchows Arch. (Path. Anat.)*. 371, 121 (1976).

Tremblay, G.:

The oncocytes. In *Methods and Achievements in Experimental Pathology*. E. Baynsz and G. Jasmin, ed., Karger, Basel, Switzerland. 4, 121 (1969).

Tsilibary, J., J.B. Williams:

Location of actin in the periphery lung of the rat. *The J. of cell biol.* 91 (1981).

Tyler, W.S., and A.G.E. Pearse:

Oxidative enzymes of the interalveolar septum of the rat. *Thorax* 20, 149 (1965).

- Vacarro, C., J.S. Brody:
Structural features of the alveolar wall
basement membrane in the adult rat lung. *J. Cell. Biol.* 91, 437 (1981).
- Vai, F., M. Fournier, and R. Pariente:
Bronchial lymphoepithelial nodules in the rat:
Definition and morphological characteristics in
optical and electron microscopy. *Biomedicine.*
26, 130 (1977).
- Van As.A:
Pulmonary airway clearance mechanisms: A
reappraisal. *Am. Rev. Respir. Dis.* 115, 721
(1977).
- Vane, J.R.:
Introduction, J.: Metabolic Activities of the
lung. R. Porter, J. Welhan (Eds.) New York.
Experta Medica. (1980).
- Varela, F.J. J.C. Rowley III, and D.T. Moran:
The control of ciliary movements: An application
of the cusp catastrophe. *J. Theor. Biol.* 65, 531
(1977).
- Vatter, E.A., O.K. Reiss, J.N. Newman, K.Lindquist, and E.
Groeneboer:
Enzymes of the lung. I. Detection of esterase
with a new cytochemical method. *J. Cell Biol.*
38, 80 (1968).
- Wagner, R.:
Proceedings: Scanning electron microscopy
studies of the surface ultrastructure of the rat
lung and trachea. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 57,
441 (1973).
- Waller, C., and G. Björkman:
Studien über den Bau der Trachealschleimhaut mit
besonderer Berücksichtigung des Epithels. *Biol.*
Unters. 2, 71 (1882).
- Wang, N.-S., and W.M. Thurlbeck:
Scanning electron microscopy of the lung. *Hum.*
Pathol. 1, 227 (1970).
- Wang, N.-S., S.N. Huang, H. Sheldon, and W.M. Thurlbeck:
Ultrastructural changes of Clara and type II
alveolar cells in adrenalin-induced pulmonary
adema in mice. *Am. J. Pathol.* 62, 237 (1971).
- Wasano, K.:
Neuro-epithelial bodies in the lung of the rat
and the mouse. *Arch. Histol. Jpn.* 40 (Suppl.).
207 (1977).
- Weibel, E.R.:
Postnatal growth of the lung and pulmonary
gas-exchange capacity. In: Ciba Found. Symp.
Development of the lung, edited by A.V.S. de
Reuck and R.Porter. London: Churchill. 133
(1967).

- Weibel, E.R.: The ultrastructure of the alveolar-capillary membrane barrier. In: The Pulmonary Circulation and Interstitial Space, edited by A.P. Fishman and H.H. Hecht. Chicago: Univ. of Chicago. 9 (1969).
- Weibel, E.R.: Morphometry of pulmonary circulation. *Progr. Resp. Res.* 5, 2 (1970).
- Weibel, E.R.: Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. V. Comparative analysis of mammalian lungs. *Resp. Physiol.* 14, 26 (1971).
- Weibel, E.R.: Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange. *Physiol. Rev.* 53, 419 (1973).
- Weibel, E.R.: How is gas exchange affected by pulmonary structure? *Radiol. Med. (Torino)*. 69, 354 (1983).
- Wells, A.B.: The kinetics of cell proliferation in the tracheobronchial epithelium of rats with and without chronic respiratory disease. *Cell Tissue Kinet.* 3, 185 (1970).
- Williams, J.B.: The alveolar epithelium of the newborn rat, and the significance of the osmophilic lamellated bodies in cellular autophagy. *New Zealand J. of Zool.* 8, 301 (1981).
- Williams, M.C., B.J. Benson:
Immunocytochemical Localisation and Identification of the Major Surfactant Protein in Adult Rat Lung. *The J. of histochemistry and cytochemistry.* 29, 291 (1981).
- Williams, M.C.: Ultrastructure of tubular myelin and lamellar bodies in fast-frozen adult rat lung. *Exp. Lung Res.* 4, 37 (1982).
- Yasuda, H.: Electron microscopic cyto-histopathology, IV. A study of normal adult and fetus lung in mammals as revealed by electronmicroscopy. *Acta. Pathol. Jap.* 8, 189 (1958).
- Yeager, H.: Tracheobronchial secretions, *Am. J. Med.* 50, 493 (1971).
- Yeh, H.C., G.M. Schum, and M.T. Duggan:
Anatomic models of the tracheobronchial and pulmonary regions of the rat. *Anat. Rec.* 195, 483 (1979).
- Young, S.L., S.A. Kremers, J.S. Apple, J.D. Crapo, G.W. Brumley:
Rat lung surfactant kinetics: biochemical and morphometric correlation. *J. of Appl. Physiol. Respir. Envir. Ex. Physiol.* 51, 2 (1981).

- Young, S.L., E.K. Fram, and B.L. Craig:
Three-dimensional reconstruction and quantitative analysis of rat lung type II cells: a computer-based study. Am. J. Anat. 174, 1 (1985).
- Zibrak, J.D.: Isolation and characterization of a rat lung fraction enriched in alveolar wall basement membranes. Exp. Lung Res. 8, 15 (1985).

Herrn Prof. Dr. H.-G. Liebich möchte ich für die Überlassung des Themas, die freundliche, hilfreiche und stets verständnisvolle Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit herzlich danken.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Anita Schmitt, München, für die schriftliche Ausfertigung der Arbeit.

Lebenslauf

Geboren: am 30.01.1954 in Duisburg

Eltern: Eduard Breitbach, Diplom-Ingenieur
Marianne Breitbach, geb. von Parpart

Schule: 1960 - 1962 Volksschule in Mainz
1962 - 1964 Volksschule in Dannstadt/Pfalz
1964 - 1967 Kurpfalzgymnasium in Mannheim
1967 - 1974 Geschwister-Scholl-Gymnasium
in Ludwigshafen/Rhein

Abitur: 28.05.1974

Berufs-
ausbildung: 1974 - 1976 Studium der Angewandten Sprach-
wissenschaften, Universität
Heidelberg
1976 - 1979 Flugbegleiterin, Deutsche
Lufthansa AG, Frankfurt/Main
1979 - 1985 Studium der Tiermedizin, Ludwig-
Maximilians-Universität München

Staatsexamen: 02.09.1985

Approbation: 31.10.1985

